

Серов В.Н.
Пауков И.И.

ОРАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ



Триада — X

оральный контрацептив

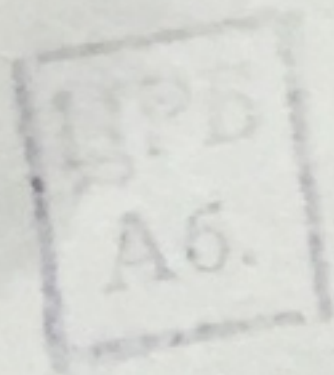
Экслютон

пакетирован 0,5 мг



...не только для женщин, кормящих грудью





20

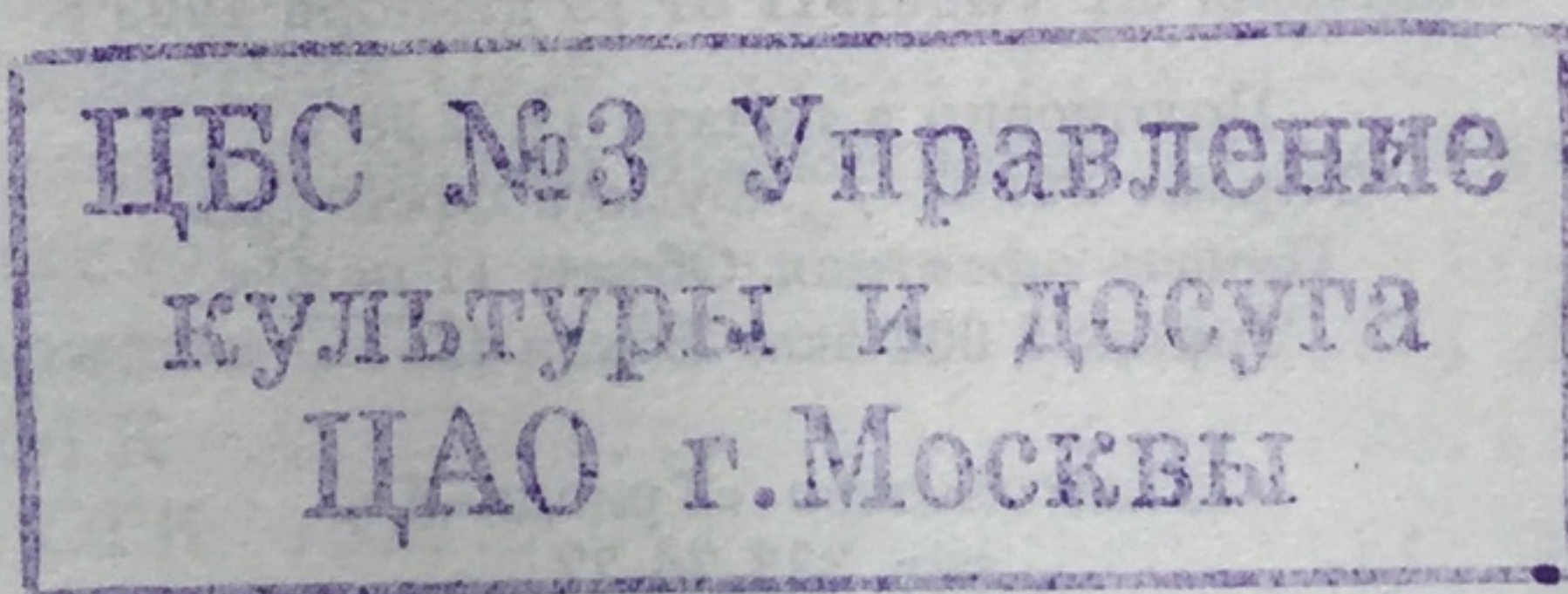
54.1
С-32

В.Н. Серов, С.В. Пауков

Оральная гормональная контрацепция

17 108 -1

ПОГАШЕНО



К

**Издательство «Триада-Х»
Москва, 1998**

14

В.Н. Серов, С.В. Пауков. Оральная гормональная контрацепция. М.: Издательство «Триада-Х», 1998, 167 стр.

ISBN 5-86021-017-5

В монографии рассматриваются новые подходы к методу оральной гормональной контрацепции, представлены исследования методов и механизмов предупреждения беременности, а также положительного влияния гормональной контрацепции на планирование семьи.

Книга рассчитана на врачей акушеров-гинекологов, фармакологов, работников женских консультаций.

ISBN 5-86021-017-5

© Серов В.Н., Пауков С.В., 1998

© Издательство «Триада-Х», 1998

© Издательский дом «Успех», 1998.

Лицензия ЛР №061911 от 15 декабря 1993 г.

Подписано в печать 12.02.98 г.
Формат 60x88 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Объем 11 печ. л.
Тираж 5 000 экз. Заказ 43.

Издательство «Триада-Х»,
тел. 333-70-27

Отпечатано в АООТ «Политех-4»
129110, Б. Переяславская ул., 46

История контрацепции
Глава 1. Организация контрацепции
Факторы, влияющие на контрацепцию
Социально-культурные факторы
Социально-экономические факторы
Средства контрацепции
Религия
Персональные факторы
Сексуальное поведение
Физическое состояние
Психологические факторы
Использование контрацепции
Мотивация к контрацепции
Контрацепция
Ответственность
Организация контрацепции
Репродуктивное здоровье
Аборт и планирование
Глава 2. Оральная контрацепция
История ОК
Абсолютные противопоказания
Относительные противопоказания
Длительность приема ОК
Прием ОК
Классификация ОК
Многофазные ОК
Механизм действия ОК
Положительные эффекты ОК
Недостатки ОК
Надежность ОК
Безопасность ОК
Осложнения при приеме ОК
ОК и гемостаз
Сосудистые осложнения

СОДЕРЖАНИЕ

История контрацепции	5
Глава 1. Организационные и психологические аспекты планирования семьи	9
Факторы, влияющие на приемлемость контрацепции ..	16
Социально-культурные факторы	17
Культурологические факторы	18
Социальные и классовые различия	18
Средства массовой информации	19
Религия	19
Персональное отношение	21
Сексуальное образование	22
Физическое состояние	23
Психологические изменения после начала использования контрацепции	24
Мотивация контрацепции	26
Контрацепция и социальная роль женщины	27
Ответственность в сексуальных отношениях	27
Организационные аспекты применения контрацепции ..	28
Репродуктивный возраст и выбор метода	38
Аборт и планирование семьи	39
Глава 2. Оральная гормональная контрацепция	42
История ОК	43
Абсолютные противопоказания к ОК	48
Относительные противопоказания к ОК	51
Длительность приема ОК	52
Прием ОК в раннем репродуктивном возрасте	53
Прием ОК в позднем репродуктивном возрасте	55
Классификация ОК	56
Многофазные препараты	61
Механизм действия ОК	64
Положительные стороны применения современных низкодозных ОК	70
Недостатки приема ОК	73
Надежность ОК	73
Безопасность ОК	76
Осложнения при приеме ОК	80
ОК и гемостаз	84
Сосудистые осложнения	87

Побочные эффекты при приеме ОГК	91
Минорные побочные эффекты	92
Мажорные побочные эффекты	98
Терапия побочных эффектов ОГК	103
Лактация и прием ОГК	105
Факторы, снижающие эффективность ОГК	106
Взаимодействие с лекарствами	106
Порядок обследования при приеме ОГК	109
Выбор ОГК	109
Чистые прогестины	113
Механизм действия чистых прогестинов	114
Противопоказания к приему ЧП	115
Побочные эффекты применения	116
Взаимодействие с лекарствами	118
Пропущенные таблетки	118
ОГК и канцерогенез	118
Восстановление фертильности после отмены ОГК	125
Насколько физиологичны ОГК?	127
Порядок приема ОГК	128
Послеродовая контрацепция	130
Интергенетический интервал	131
Посткоитальная контрацепция	132
Показания	132
Противопоказания	132
Глава 3. Эпидемиология оральной гормональной	
контрацепции в России	136
Новое в гормональной контрацепции	151
Приложение. Торговое название и состав стероидных	
комбинаций, применяемых для оральной гормональной	
контрацепции	156
Основная литература	162

ИСТОРИЯ КОНТРАЦЕПЦИИ

История всех человеческих сообществ демонстрирует сходное стремление к ограничению рождаемости. То, что выбор подобных методов был весьма лимитирован, приводило к тому, что наиболее распространенным способом контрацепции являлся аборт. Также одним из старейших методов предотвращения развития маточной беременности являлся прерванный половой акт — т.е. извлечение полового члена из влагалища до момента эякуляции. В Библии (38:8-9) описано, как Онан «пролил семя свое на землю», явив пример прерванного полового акта. Многие этнографы, описывая обычаи примитивных племен Южной Африки, отмечали, что прерванный половой акт был известен с незапамятных времен и практиковался племенами тонга и массаев. В преданиях африканской народности нанди, а также у южноамериканских индейцев существует предписание — во избежание зачатия женщинам воздерживаться от половых сношений в определенные дни менструального цикла — таким образом, календарный метод был известен за многие века до нашей эры. Дагомейские женщины (Восточная Африка) перед половым сношением для предотвращения беременности наносили себе с помощью специальных деревянных палочек довольно глубокие царапины слизистой влагалища, что нередко приводило к появлению уро- и ректовагинальных свищей. В обнаруженном в 1889 году знаменитом египетском папирусе Петри (или Кахуна) (1850 г. до н.э.) описывался рецепт приготовления контрацептивного влагалищного тампона из крокодильего навоза, меда и хлопка. В «Берлинском» папирусе (1300 г. до н.э.) рекомендовалось для предотвращения беременности до и после полового акта спринцевание раствором «мими», состав которого до сих пор не расшифрован. Также древние египтяне практиковали и хирургическую стерилизацию женщин, состоящую в разрушении ткани яичников с помощью тонкой деревянной спицы. Найденные при раскопках в Египте колпачки для полового члена, изготовленные из золота и украшенные драгоценными камнями, вызывали удивление своим назначением, пока из письменных источников не стало ясно, что эти прообразы презервативов богатые египтяне использовали лишь в виде украшений. Однако, уже в это время арабы применяли презервативы, изготовленные из кишок домашних животных. Одновременно в Японии существовал изго-

товленный из тончайшей кожи продолговатый мешочек, называемый «кавагата» — неизвестно, использовался он в виде мужского или же женского презерватива. Позднее японцы практиковали прообраз презерватива, изготовленного из кишок или из рога — «кабутогата».

Тампоны с использованием листьев акации и слоновьего навоза применяли древние жительницы Индии — этот метод основывался на явлении ферментации данных компонентов во влагалище, в результате чего образовывалась молочная кислота, обладающая спермицидными свойствами. Арабский врач Аль-Рази также рекомендовал применение вагинальных тампонов с экскрементами животных, капусты, ушной серы и других веществ, а его коллега Ибн Аль-Джами применял инсталляцию в уретру мужчины масляных растворов и лукового сока. Античные египтянки применяли в качестве барьерного метода контрацепции морские губки, пропитанные уксусом — так утверждалось, что Клеопатра применяла морскую губку, смоченную винным уксусом, для предохранения от беременности. Диоскоридес (I в. н.э.) описал, что в древних индейских цивилизациях инков, майя и ацтеков применялся корень растения (получившего название диоскорея или мандрагора), из которого и в настоящее время изготавливают целый ряд оральных гормональных контрацептивов. Позднее цивилизации Греции и Рима использовали различные настои и отвары корней и трав, абсорбирующие материалы, pessaries, а также все тот же прерванный половой акт. Подобные рекомендации были предложены Аристотелем (384—322 гг. до н.э.) и Гиппократом, который помимо pessaries рекомендовал женщинам для элиминации спермы из влагалища спринцевание собственной мочой. Величайший врач-гинеколог античности Соранус, практиковавший во времена римских императоров Адриана и Трояна (98—138 гг. н.э.), впервые разделил ранее применяемые средства на контрацептивные и abortifacients, дав четкие показания для каждого из них.

Примитивные племена аборигенов Австралии и Явы пользовались даже хирургическими методами стерилизации, производя с помощью полированных каменных инструментов ампутацию шейки матки женщинам или с помощью высоких субутеральных надрезов добивались эписпадии у мужчин. Среди этих народностей также практиковался метод разрыва плодных оболочек для индуцирования аборта.

И уже в 6 веке н.э. в знаменитой «Кама Сутре» описывались различные пероральные настои и отвары для предотвращения нежеланной беременности, а также способы задержки оргазма и эякуляции с помощью глубокого дыхания, отвлечения внимания

и т. д. В Китае в старейшем руководстве по медицине «Чен-чин-танг», написанном Сун-ссу-мо (ум. 695 г. до н.э.) рекомендовалась в качестве противозачаточного и abortивного средства смесь масла и ртути.

Менее изучена история контрацепции в Европе, ограниченное применение которой зачастую связывалось с различными религиозными запретами и установками. Альберт Магнус (1206—1280 гг. н.э.) в своих трудах давал рекомендации по предотвращению нежеланного зачатия с помощью прерванного полового акта, подавления оргазма, немедленного после полового сношения мочеиспускания и т.п. В 16-м веке знаменитый итальянский врач Фаллопио в работе «De Morbo Gallico» (1564 г.) описывал применение матерчатых чехлов для полового члена, которые первично использовались не только как контрацептивы, но и как средство предохранения от имевшей в то время место эпидемии сифилиса. Со временем эти «презервативы» модифицировались и улучшались. В своей биографии Казанова (1725—1798 гг.) уже упоминал презерватив как наиболее надежный метод контрацепции (в той же работе рекомендуется и посткоитальное интравагинальное введение лимонной дольки в качестве спермицида). Более похожий на современный кондом, изготовленный из кишки овцы, впервые продавался в Лондоне в 18-м веке. Эти изделия были многократного использования и весьма недолговечны. Во второй половине 19-го века, с открытием каучука, в Европе появляются резиновые кондомы, цервикальные колпачки и пессарии (Stopes, 1928).

В 1905—1906 гг. Р. Гюнтер опубликовал серию работ, посвященных изучению спермицидного действия более 101 наименования химических веществ (кислоты, щелочи, алкалоиды и проч.).

Позднее немецкий фармацевт Мерц запатентовал первый спермицид под торговым названием «Патентекс», в состав которого входили борная и молочная кислоты, а также глицериновая основа.

20-й век ознаменовался появлением химических, механических и хирургических методов контрацепции, обладающих доселе невиданной эффективностью. В последние три десятилетия нашего века наблюдается бурное развитие программ контроля за рождаемостью не только в странах Старого Света, но и в развивающихся странах третьего мира. К примеру, уже в 70-х годах в Великобритании около 95% супружеских пар применяли тот или иной метод предохранения от нежеланной беременности. Выбор метода предохранения также менялся с появлением все более эффективных и безопасных для здоровья женщины методик, среди которых сегодня одной из наиболее совершенных яв-

ляется оральная гормональная контрацепция комбинированными эстроген/гестагенными препаратами. В настоящее время частота применения этого метода в Голландии достигает 60% среди других методов контрацепции, в ФРГ и Италии, Венгрии — 40—45%, в России — 3,5—4,5% (Ваганов Н.Н. и др., 1995). Также весьма популярным методом на современном этапе развития контрацепции является применение внутриматочных контрацептивов (ВМС), получившим особенную популярность с 60-х годов с появлением пластиковых ВМС (петля Липпса, спираль Маргулиса), а также с открытием в начале 70-х годов контрацептивных свойств меди (Tatoom Zipper 1972).

Применение современных медьсодержащих ВМС (Гайне Е 380С, Т Cu 200, Мультилоуд) по эффективности ненамного уступающих оральным контрацептивам, составляет в США 18%, в России — 18,9% (Ваганов Н.Н., Гаврилова Л.В., 1994). Естественно, что появление вышеперечисленных высокоэффективных методов постепенно сделало в большинстве стран применение презервативов, диафрагм и прерванного полового акта все менее и менее популярными. То, что в ряде стран (Румыния, Россия) эти методы все еще занимают лидирующее положение среди применяемых способов контрацепции во многом связано с недостатками сексуального образования среди населения, а также малой информированностью врачебного персонала о последних достижениях в области современных методов контрацепции.

Около 400
зуют различн
желанной бер
ких пар, прим
г. до более 50
лом детей в с
до 4, в разви
контрацептив
семье — 2.3
удалось избе
Levin A. et al
Bank. 103p. 1

В больши
начиналось
активисток
структуры л
социаций пл
IPPF. Интер
растал в 60-
использоват
шения демо
конечный
рования сем

Международ
планирован

*Служб

она соответ

*Чем ра

лению, тем

*Предос

трацепции

пользующи

*Чем в

нирования

ваться

ГЛАВА 1. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ

Около 400 миллионов женщин развивающихся стран используют различные методы контрацепции для предупреждения нежеланной беременности. За последние 30 лет число супружеских пар, применяющих контрацептивы, увеличилось с 10% в 1960 г. до более 50% в 1995 г. В странах с традиционно большим числом детей в семье их число сократилось от 6 детей (в среднем) до 4, в развитых странах Запада процент пар, использующих контрацептивы, составляет более 70%, а среднее число детей в семье — 2. За 30 лет работы службы планирования семьи в мире удалось избежать более 400 миллионов рождений (Bulatao R.A., Levin A. et al., Effective FP programmes. Washington., DC, World Bank. 103p. 1993).

В большинстве стран становление службы планирования семьи начиналось с работы добровольцев-энтузиастов среди врачей и активисток женских организаций. Эти неправительственные структуры лежали в основе создания многих национальных ассоциаций планирования семьи, которые позже вошли в состав IPPF. Интерес к проблеме планирования семьи неуклонно возрастал в 60-х и 70-х годах, когда многие правительства начали использовать уже созданные общественные структуры для решения демографических и популяционных проблем. Более законченный вид структура международных организаций планирования семьи приобрела в середине 80-х годов.

Международные принципы организации службы планирования семьи (Population Report. №40, p. 4, 1994)

*Служба ПС будет иметь тем больший успех, чем больше она соответствует удовлетворению потребностей населения.

*Чем раньше средства контрацепции станут доступны населению, тем скорее они будут применяться.

*Предоставление широкого выбора методов и средств контрацепции определяет привлечение большего числа лиц их использующих.

*Чем выше качество услуг, предоставляемых службой планирования семьи, тем большее число людей будут ими пользоваться.

*Полноценное сексуально-гигиеническое образование, используемое службой планирования семьи, расширяет круг знаний населения и повышает его сексуальную культуру.

*В службе ПС должны работать высококвалифицированные и заинтересованные в достижении результатов специалисты.

*Правильное планирование стратегии и тактики работы службы ПС определяет успех всей программы.

*Для улучшения показателей работы службы ПС необходим постоянный анализ полученных результатов.

*Политическая стабильность способствует успеху реализации программы ПС.

Программа ВОЗ «Здоровье всем к 2000 году»

— снижение младенческой смертности до 15 случаев на 100 000 женщин;

— средства массовой информации обязаны шире пропагандировать здоровый образ жизни;

— необходимо усиление национальной политики, направленной на укрепление здоровья населения, путем создания программ по сохранению его здоровья, а также оказания финансовой помощи организациям, вовлеченным в выполнение этих программ;

— семья и службы планирования семьи должны быть основными путями внедрения здорового образа жизни в обществе;

— необходима разработка и внедрение широкой государственной программы по обеспечению населения высококвалифицированной медицинской помощью с привлечением специалистов различного профиля;

— необходимо разработать стратегию научных медицинских исследований, на основании которых приступить к созданию эффективных методов лечения, реабилитации и организации здравоохранения.

Успех программы ПС во многом определяется стабильным и достаточным финансированием.

Современный опыт работы стран бывшего социалистического лагеря демонстрирует эффективность организации центров планирования семьи — за последние годы в большинстве этих стран (Германия, Словакия, Венгрия) число искусственных аборт снизилось в 2—3 раза, а охват женщин репродуктивного возраста современными методами контрацепции составил 52—63%. К примеру в Японии, где до 1991 года ОГК были ограничено разрешены лишь как средство регуляции менструального цикла, спустя всего несколько лет после правительственного заявления

о развитии службы планирования семьи, число женщин, применяющих современные методы контрацепции увеличилось с 19,6% до 52% (Мануилова И.А. Современные средства контрацепции, М., стр. 9, 1993). Уже в 1984 году на Всемирной Конференции ООН по вопросам народонаселения в Мехико было принято решение о развитии службы планирования семьи как неотъемлемой части программы прогрессивного развития человечества. Дальнейшее расширение этого тезиса имело место в 1991 году, когда на XIII Международном Конгрессе FIGO было декларировано, что врач-гинеколог обязан оказывать не только лечебную, но и профилактическую помощь женщине в течение всей ее жизни. Одним из основных разделов такой помощи является обеспечение полноценной сексуальной и семейной жизни, а также забота о здоровье будущих поколений. Все это входит в круг вопросов, решаемых с помощью службы планирования семьи. На сегодняшний день более, чем в 60 странах мира существует объединение государственных служб охраны материнства и детства с местными службами планирования семьи. Недостаток внимания со стороны государства к последним выражается в отсутствии учета социальных и экономических факторов жизни семьи, что приводит к тому, что Россия занимает далеко не ведущее место по использованию современных контрацептивных средств, а также имеет высокий уровень аборт, материнской и младенческой смертности.

Во многом популярность того или иного метода контрацепции также зависит от его безопасности для здоровья женщин, так появление в прессе сообщений об отрицательном влиянии ОГК на сердечно-сосудистую систему (Vessey, 1977), а также систему гемостаза (WHO Release, 1995) во многом определило настороженность по отношению к этому методу. Тем не менее, это стимулировало развитие более взвешенного отношения и применение индивидуального подхода при назначении того или иного метода контрацепции, особенно при длительном его применении.

Несомненно важным при назначении метода контрацепции является понимание мотивационных факторов, индивидуальных потребностей пары, как правило, определяющих потребность выбора контрацептива.

Существуют два основных аргумента за использование контрацепции — общественный и индивидуальный. Английский экономист и социолог Томас Р. Мальтус (1766—1834) впервые высказал мысль о том, что человечество в условиях отсутствия естественной убыли населения за счет войн и эпидемий, неизбежно встанет перед проблемой голода и вырождения. Хотя он не пред-

лагал никаких других методов ограничения рождаемости кроме «морального убеждения», его высказывания положили начало движению контроля за рождаемостью, некоего прообраза современной программы планирования семьи. Тем не менее прирост мирового населения является исключительно высоким, особенно за счет стран, где традиционно большое количество детей во многом определяет социальный статус семьи (Китай, Азия). К примеру, если величина народонаселения в начале 19-го века составляла 1 миллиард человек, то к началу 20-го века это число удвоилось. Было рассчитано, что если народонаселение Земли будет расти так, как на сегодняшний день, т.е. на 2% в год, то оно будет удваиваться каждые 35 лет, что несомненно приведет к весьма печальным социальным и экономическим последствиям.

В чем же состоят причины такой угрозы? Это и вышеупомянутые социальные и религиозные традиции, и, как ни парадоксально это звучит, успехи современной медицины. Они заключаются в увеличении средней продолжительности жизни в развитых странах, снижении перинатальной заболеваемости и смертности, появлении все более эффективных медикаментов и методов лечения заболеваний. Несмотря на то, что в настоящий момент для России эта проблема не столь актуальна — средняя продолжительность жизни в 1995 г. составила для мужчин —

58 лет, для женщин — 72 года, в то время как общее число населения за период 1995-1996 гг. сократилось на 164,2 тыс. человек. В ближайшие годы, при отсутствии системы рационального планирования семьи, имеется вероятность дальнейшего ухудшения генофонда населения, ибо сегодня 46-67% новорожденных имеют ту или иную патологию, что в немалой степени обусловлено не только снижением общего индекса здоровья населения, но и зачастую непланированной и нежеланной беременностью, когда родители не готовы ни материально, ни физически дать полноценный уход новорожденному. Результатом подобного снижения индекса здоровья явилось трехкратное увеличение за последние 10 лет числа больных сахарным диабетом, пациенток с патологией почек и нарушениями менструальной функции (Машаева Л.Л. Экологические факторы и беременность. Вестн. акуш. гинек. 4, стр. 3—9, 1994).

Другим отрицательным фактором роста народонаселения планеты является недостаток продуктов питания. Уже сегодня от голода на Земле ежегодно умирают от 10 до 12 миллионов человек. Дополнительную проблему составляют избыточная урбанизация и загрязнение окружающей среды. Все большее влияние на здоровье населения оказывают т.н. ксенобиотики-радионуклиды, соли тяжелых металлов, пестициды, нитраты, нитри-

ты и проч. По данным американского Population Reference Bureau каждые 10 секунд в мире рождается 44 ребенка. В то же время 17 взрослых и детей умирают — общий прирост составляет 27 человек в секунду, т.е. образно говоря, за сутки на Землю приземляются 500 авиалайнеров «Боинг 747», полных пассажиров. Для достижения нынешнего числа населения Земли понадобилось 10 000 лет — но трудно представить, с какими социальными и, главное, экономическими трудностями пришлось бы столкнуться человечеству через 39 лет, если бы произошло удвоение населения планеты? Увеличение числа населения вдвое обозначает и удвоение всех потребностей — вдвое больше пищи, вдвое больше жилья, школ и больниц. Однако, этого не произойдет по следующим соображениям: население Европы является «стареющим», т.е. в нем преобладают пожилые люди. Для простого воспроизводства населения необходимо, чтобы каждая супружеская пара имела 2 детей, а для увеличения народонаселения — 3 и более. Однако современные реалии показывают, что в европейских странах, в том числе и в России демографическая ситуация все более и более ухудшается — как правило, в семье имеется только 1, реже — 2 ребенка. К этому стоит добавить и имеющуюся диспропорцию родившихся/умерших за счет роста смертей, вызванных несчастными случаями, войнами и эпидемиями. Другой важной причиной, ограничивающей рост населения, является то, что примерно 2/3 населения Земли живут в условиях ниже уровня, определяющего общее состояние здоровья как удовлетворительное, что существенно препятствует размножению. Согласно данным UNESCO (1990) в мире от недостатка питания ежегодно умирают около 15 миллионов детей до 5 лет — в таких странах как Великобритания или Швейцария каждый житель имеет уровень жизни в 25–30 раз выше, чем житель развивающихся стран, таких как Бангладеш (J. Guillebaud. The Pill/4th edit/London/1988).

В чем же причина такой диспропорции в рождаемости между развитыми и развивающимися странами? Помимо социально-культурных традиций больших семей, причина заключается в недоступности современных высокоэффективных средств контрацепции для женщин, желающих ограничить число беременностей и родов. Показано, что за последние 10–15 лет количество детей, желаемых родителями в развивающихся странах (Мексика, Колумбия, Аргентина), уменьшилось с 4,5 до 3,5 на семью (материалы МФПС.ПС.№ 2, стр. 11–12, 1993) в то время, как на практике они имеют 5–6. По данным World Fertility Survey (1995) около 50% женщин в таких странах не хотят больше иметь детей. Однако, интересной находкой было то, что от

28% до 59% супружеских пар, не желающих более иметь детей, не пользуются контрацептивами, а те методы, что все же применяются (ритмический метод, прерванный половой акт) ненадежны. Следует учитывать и то, что современные высокоэффективные методы (низкодозные ОК, медьсодержащие ВМС и др.) в подобных странах часто недоступны.

Напомню, что в нашей стране вышеперечисленные средства современной контрацепции появились всего десятилетие назад, и во многом ситуация с планированием семьи в России сходна с таковой в некоторых странах третьего мира. Другой причиной является низкая информированность как населения, так и врачебного персонала в вопросах современной контрацепции. Именно поэтому одной из главных составляющих государственной программы планирования семьи в России является именно обучение медицинского персонала на основе последних достижений мировой науки и практики. С помощью этого мы будем в состоянии удовлетворить требование IPRF, которое гласит «Для адекватного оказания помощи населению в вопросах планирования семьи должен наличествовать специально подготовленный персонал — врач, акушерка, медсестра или фармацевт, которые должны способствовать распространению оральных контрацептивов, быть в состоянии дать необходимую информацию, проводить образовательную работу среди населения.»

В то же время необходимо отметить, что для России на первое место выходит охрана репродуктивного здоровья в целом, так как большое число аборт и других негативных факторов отрицательно на нем отражаются.

"Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет понятие репродуктивного здоровья в рамках общего определения здоровья как состояния полного физического, психологического и социального благополучия, а не только отсутствия болезни или инвалидности. Репродуктивное здоровье заключается в способности людей вести ответственную, удовлетворяющую и безопасную половую жизнь, в их способности к воспроизведению рода и свободе выбора — делать ли это, когда и как часто. Последнее условие подразумевает наличие у мужчин и женщин права на получение необходимой информации и иметь доступ к безопасным, эффективным, доступным и приемлемым методам регулирования рождаемости по собственному выбору, а также права пользования медицинскими услугами соответствующего уровня, которые позволяют женщине безопасно пройти через беременность и рождение ребенка, и тем самым позволяют иметь здорового ребенка".

Специалисты определяют двенадцать основных факторов, от которых зависит репродуктивное здоровье:

- равноправие женщин в обществе, преодоление социальной и экономической дискриминации;
- популяризации и совершенствование методов планирования семьи;
- качественное обслуживание женщин в период беременности, а также безопасное материнство;
- законодательное обеспечение безопасности абортс с медицинской точки зрения;
- профилактика инфекций детородных органов и ВИЧ/СПИДа;
- лечение или социально-психологическая адаптация бесплодия;
- профилактика и лечение заболеваний детородных органов;
- создание правильной системы питания;
- забота о здоровье новорожденных и детей младшего возраста;
- половое воспитание подростков, направленное на обеспечение их репродуктивного здоровья;
- ограничение распространения вредных видов сексуальной практики посредством пропаганды и законодательных мер;
- учет экологических и профессиональных факторов, влияющих на репродуктивное здоровье.

Как же влияет доступность новых высокоэффективных методов контрацепции на решение проблемы перенаселения?

Парадокс заключается в том, что появление указанных методов достаточно быстро снизило рождаемость именно в развитых, «стареющих», странах, в то время, как в развивающихся странах третьего мира эффект достаточно далек от ожидаемого. Это еще раз доказывает важность мотивации применения контрацепции.

Эта мотивация для любого метода контрацепции заключается в наличии трех основных компонентов надежности — т.е. предотвращении развития нежеланной беременности, безопасности для здоровья и приемлемости (удобства) применения и отсутствие нежелательных побочных эффектов. Не возникает возражений, когда при наличии серьезных генетических дефектов или в случае воздействия тератогенных веществ врач рекомендует применение контрацепции или даже стерилизацию. Однако, в большинстве случаев основным мотивом применения противозачаточных средств является предотвращение нежеланной беременности. Часто желание женщины отложить наступление беременности до свадьбы или же тяжелое материальное, психологическое или социальное положение, состояние здоровья яв-

ляется основной мотивацией применения средств контроля рождаемости. Иногда причина неудач в реализации программ планирования семьи и заключается в недостаточной персональной мотивации пациентов. Другой подобной причиной является отсутствие адекватного информирования населения, особенно подростков, о наличии возможности для каждого индивидуума планировать свою сексуальную жизнь так, чтобы появление ребенка было желанным и своевременным событием.

Факторы, влияющие на приемлемость контрацепции

Приемлемость может быть определена как свойство, делающее предмет, событие или идею привлекательной, удовлетворяющей потребности, доставляющей чувство комфорта. Как уже говорилось выше, наряду с высокой надежностью и безопасностью, приемлемость контрацептива является важнейшим необходимым условием, обеспечивающим применение того или иного метода. На сегодняшний день в арсенале врача имеется много различных надежных методов предохранения, однако степень их предпочтения определяется и такими факторами, как зависимость при использовании их одним или обоими половыми партнерами, техническая сложность применения (ВМС, подкожные импланты). К примеру, доказана и широко известна почти 100% надежность ОК, однако данные многочисленных исследований как в нашей стране, так и за рубежом, показывают, что далеко не все женщины удовлетворены при применении этого метода. Причина этого заключается в низкой приемлемости ряда ранее применявшихся препаратов — это и увеличение массы тела, и развитие побочных эффектов (нагрубание молочных желез, судороги икроножных мышц и мышц живота, головные боли, тошнота) (Мануилова И.А., 1983). Скорее всего, идеальный метод контрацепции, приемлемый для любого возраста и периода жизни, не существует и недостижим. В различном возрасте показаны различные методы предохранения, они будут различаться у подростков и одиноких молодых людей, перманентно сексуально активных, у супружеских пар, имеющих, по их мнению, достаточное число детей, у более старших женщин, часто разведенных, желающих отложить наступление неплановой беременности для сохранения своего репродуктивного потенциала. При консультировании по вопросам контрацепции, особенно подростков, исключительно важно принимать во внимание все факторы, определяющие выбор того или иного метода, его надежность, мотивацию к применению данного метода и, конечно, степень приемлемости в каждом конкретном случае.

Социально-культурные факторы

Отношение правительства к контрацепции.

Опыт ряда ближневосточных и европейских стран (Польша, Румыния) показывает, что наличие сильной авторитарной (гражданской или клерикальной) правительственной власти может серьезно влиять на эпидемиологию контрацепции. Особенно это выражено при наличии отрицательного отношения к этому доминирующей в стране религии. Другим важным фактором отношения к контрацепции является экономическая политика правительства в условиях перенаселения (Китай, Индия, Шри-Ланка) или же в условиях экономического спада (Россия, Украина). В этом случае оно вынуждено принимать и реализовывать программы по распространению дешевых, и, значит, широкодоступных методов предохранения от беременности. В России, где в 1991 году была принята государственная программа планирования семьи, правительство использовало другие меры — это создание и поддержка образовательных сексуально-гигиенических программ среди широких слоев населения для развития сознательной необходимости применения методов контроля рождаемости и создание службы планирования семьи, доступной всем, а в особенности, малообеспеченным, гражданам страны. Как известно, полигоном для испытания данной программы была выбрана республика Удмуртия, где за довольно короткий срок функционирования службы планирования семьи показатели материнской и перинатальной смертности, число произведенных аборт и постабортных осложнений снизилось в несколько раз (С.П. Кривилева, 1995). Контроль правительства за качеством изделий, применяемых в практике служб планирования семьи, осуществляется или специальными государственными лицензионными комиссиями, или же с помощью созданных институтов по контролю за медикаментами и парамедицинскими изделиями. Частота применения тех или иных методов контрацепции во многом может определяться рекомендациями государственных организаций, ответственных за осуществление программы планирования семьи.

К примеру, в условиях промышленного спада, снижения персональных доходов населения и бюджетного финансирования, часто государственный приоритет отдается более дешевым и краткосрочным методам контроля рождаемости по сравнению с более дорогостоящими методами пролонгированного действия.

ЦБС №3 Управление
культуры и досуга
ЦАО г.Москвы

17 108 - / 17

Культурологические факторы

Согласование региональных традиционных факторов культуры с потребностью в контрацепции вполне может повысить приемлемость последней. Например, в такой ортодоксально мусульманской стране с традиционно доминирующей мужской частью населения как Иран, клиники планирования семьи достигли огромных достижений в применении ОК за счет того, что мужчина был провозглашен ответственным за то, чтобы женщина регулярно принимала противозачаточные таблетки (Siassi, 1972). В данном случае показано, что в культурах, где мужская роль является традиционно доминирующей, было бы резонно для мужчин принять большую ответственность за состав семьи — в данных случаях в консультативной практике клиники планирования семьи предпочтительнее бы оказались методы предохранения, ориентированные на мужчин (*coitus interruptus*, кондом). В других культурах прикосновение пальцев женщины к вагине является табу — естественно, в этом случае было бы бесполезным стараться внедрить такие методы, как влагалищная диафрагма или шеечный колпачок. Согласование предлагаемых методов контрацепции с культурой и традициями региона, где организуется клиника планирования семьи во многом определяет успех в сохранении репродуктивного здоровья женщины.

Социальные и классовые различия

Несмотря на то, что до недавнего времени у нас в стране отвергалось классовое различие, в определенных регионах с исторически сохранившейся клановой (тейповой) системой эти различия могут влиять на приемлемость контрацепции. Известно, что большое количество детей в семье может быть для родителей из более низких кланов способом самоутверждения в обществе. В то же время в этой среде ограничение рождаемости дает шанс на изменение социального статуса путем смещения акцента с деторождения и воспитания потомства на повышение рабочих и образовательных навыков. Сложности могут возникать и в процессе консультирования, чтобы пациенты из низших социальных классов, как правило составляющие группу риска непланируемой беременности, могли адекватно понять советы и рекомендации врача. В этом случае необходимо находить общие коммуникационные связи, дабы соотнести преимущества (в понимании консультирующего) предлагаемых методов контрацепции с уровнем понимания и потребностями консультируемого. Мировая практика показала, что в таких ситуациях внедрение общеобразовательных санитарно-гигиенических программ даже в течение всего

нескольких лет способно оказать значительную помощь в повышении приемлемости тех или иных контрацептивов.

Средства массовой информации

К сожалению, несмотря на то, что правильное популярное освещение в средствах массовой информации проблем современной контрацепции способно значительно повлиять на успех внедрения ее в жизнь общества, на практике чаще всего дело обстоит несколько иначе. Весьма часто на страницах прессы можно встретить абсолютно дилетантские рассуждения о контрацептивах, нередко основанные на неподтвержденных или значительно преувеличенных данных. Эти публикации, как показал пример США, где в середине 60-х годов после нескольких случаев тромбоэмболических осложнений у пациенток, принимавших ОК, в прессе началась настоящая буря панических сообщений, способны нанести значительный вред. Весьма часто подобные сообщения вызваны конъюнктурными или недобросовестными рекламными соображениями в условиях отсутствия ответственности за публикуемые рекламные данные. В данном случае медикам в этой ситуации стоит более взвешенно относиться к своим словам, которые могут быть просто неправильно истолкованы, при общении с представителями немедицинской прессы.

Религия

Религиозные традиции и верования значительно влияют на сознание общества и могут иметь существенное значение при определении приемлемости контрацепции для этого общества. Начиная со средних веков римская католическая церковь была противником контрацепции, ибо она ведет «к вырождению рода человеческого». В то время применение контрацептивов и абортов, совместно с высокой материнской и детской смертностью приводило к значительному снижению числа представителей высшего класса общества.

В нашем столетии позиция католической церкви по этому вопросу несколько смягчилась — ритмический метод был признан приемлемым для верующих. Несмотря на то, что в 1966 году в своей энциклике «*Humanae Vitae*» папа римский Павел VI признал наличие угрозы перенаселения планеты, он подтвердил, что все медицинские методы контрацепции, которые обладают наибольшей эффективностью, являются неприемлемыми из соображений католической морали. Он утверждал, что Бог мудро создал природные законы и ритмы зачатия, которые и

определяют возможность деторождения, и каждый брак должен открывать ворота для продления жизни — человек не может по своей воле нарушать божье предназначение.

Подобный подход к вопросам контрацепции отрицательно зарекомендовал себя в 80—90-е годы в Ирландии и Польше, где под давлением традиционно сильной в этих странах католической церкви аборты были запрещены под угрозой уголовного наказания для пациентки и лишения врачебной лицензии для врача. Все эти меры довольно быстро привели к росту т.н. «абортного туризма» в страны с более мягким отношением к данному вопросу, а также значительно увеличили рост криминальных абортов и их осложнений. Несмотря на то, что католическая церковь отвергает любые методы контроля рождаемости, исключая ритмический метод, в последние десятилетия во всех странах отмечен рост числа католиков-женщин, применяющих современные методы контрацепции, включая ОК и ВМС. Так, в США их число увеличилось с 30% в 1970 г. до 60% в 1980 г.

Отношение к проблеме ограничения рождаемости других христианских религий (православная, лютеранская и др., за исключением англиканской церкви, проклявшей контрацепцию еще в 1930 году), в настоящее время является довольно терпимым.

Иудаизм провозглашает лозунг «плодитесь и размножайтесь» и, по мнению ортодоксальной части данной религии, каждая женщина должна родить, как минимум, одного мальчика и одну девочку. Но даже ортодоксальные иудаисты допускают использование тампонов из мха или хлопка с целью контрацепции в период болезни или выхаживания новорожденного ребенка. Более либеральная часть иудаистов считает контрацепцию неотъемлемой частью современного образа жизни общества (Семенова Л., 1982).

Ислам, наравне с буддизмом и индуизмом, декларирует высокий престиж и уважение семьям, имеющим много детей, однако, в Коране не содержится каких либо запретительных мер и условий по отношению к применению контрацепции.

Таким образом, ни одна из основных религий не выступает против понятия «планирование семьи» — некоторые из них не приемлют лишь определенные методы предохранения. Однако отношение той или иной религиозной конфессии к вопросу предупреждения беременности может существенно влиять на приемлемость контрацепции для консультируемого. В этом случае было бы желательно предложить тот метод контрацепции, применение которого не входит в прямой конфликт с религиозными верованиями пациентки.

Персональное отношение

Личностный подход к пониманию сексуально-репродуктивного поведения человека основывается на корреляции между психосексуальным развитием, с одной стороны, и социально-культурными традициями общества. Ряд авторов описывали выраженные эмоциональные изменения поведения людей, ведущих половую жизнь, под влиянием сознательного или бессознательного конфликта с моральными или юридическими стандартами общества, в котором они живут. Под влиянием этого конфликта нередко возникает ощущение внутреннего дискомфорта, вины или стыда, порой выражающегося в импульсивном или иррациональном (антиобщественном) поведении человека. Нередко это приводит к беспорядочным половым связям, что грозит неплановой беременностью или же заражением болезнями, передающимися половым путем.

Примером такого поведения, по нашим наблюдениям, служит рост числа непланируемых беременностей в России среди подростков до 16 лет, где в 1992 году их число составило 3200 случаев, причем у 1/3 беременность была нежеланной, а в 20% случаев наступила в результате изнасилования (Брюхина Е., 1994, Серов В.Н., Пауков С.В. 1995).

В то же время, по данным МЗ РФ, плодовитость юных женщин увеличилась в стране с 28,4% до 47%. Объяснением подобной тенденции является то, что в России, как и в других странах Европы, снижается возраст вступления в половые отношения, составляя в среднем 15,7—16,9 лет, однако в России 2/3 молодых сексуально активных женщин прерывают первую беременность путем аборта. (Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др., 1992). На это влияет как отсутствие адекватного сексуально-гигиенического образования в школах, так и пропаганда насилия и порнографии. И хотя 54% из опрошенных подростков применяют те или иные методы контрацепции — вторая половина делает это не всегда или же не пользуется контрацептивами вовсе (Калюш А.В. Пауков С.В., 1996). Интересно, что в начале сексуальной жизни применяются менее надежные методы предохранения (прерванный половой акт, спермициды), однако с течением времени и накоплением сексуального опыта, надежность применяемых методов повышается (ОК и ВМС). Отмечено, что большинство из опрошенных подростков, не применяющих противозачаточные средства, осознавали для себя риск развития нежеланной беременности, однако старались переложить ответственность на полового партнера или же не находили в себе силы принять решение использовать методы контрацепции.

Психологические причины подобного поведения могут также заключаться в том, что часто подростки, начинающие половую жизнь, имеют скорее романтическое, чем реалистическое представление о любви и сексуальных отношениях. Регулярное применение противозачаточных средств, по их мнению, способно разрушить этот ореол. Ряд девушек также считает, что регулярное применение контрацептивов может создать у окружающих впечатление о них, как о легкодоступных особах — поэтому они стараются избежать подобного.

Юноши, как правило, находятся в условиях совершенно другого морального давления общества, но было бы величайшей ошибкой исключить их из группы нуждающихся в контрацепции. Регулярно проводимые занятия по ознакомлению с сексуальными и социальными аспектами семейной жизни способствуют, во-первых, обретению чувства ответственности за свою партнершу, во-вторых — за счет использования презерватива снижают угрозу здоровью подростка со стороны болезней, передающихся половым путем.

Сексуальное образование

Невозможно, рассуждая о проблемах планирования семьи, отделять вопросы контрацепции от сексуального образования, сексуальное образование от личности пациентки и личность от других действующих в этой сфере психосексуальных процессов. К примеру, женщина, получившая адекватное сексуальное образование, и осознающая собственную сексуальную привлекательность, в состоянии рассматривать свои гениталии и касаться их без неприятных ощущений, сочтет, что многие методы контрацепции для нее приемлемы. В то же время, влияние других факторов — таких, как желаемое количество детей, удобство применения, наличие психологического комфорта при использовании помогут выбрать именно ей подходящий метод.

Женщина, не получившая достаточных сексуально-гигиенических знаний имеет слабое и, часто, неправильное представление о собственном теле, сексуальном поведении или методах контрацепции. Психологическое напряжение, испытываемое ею во время полового акта, может приводить к развитию такого довольно трудно поддающегося терапии психосоматического заболевания, как вагинизм. Именно на этапе сексуального образования в виде бесед и семинаров важна правильная психосексуальная ориентация, достижение которой в дальнейшем поможет избежать появления многих проблем, связанных с половой жизнью. Женщина, неадекватно воспринимающая собственную сексуаль-

ность, значительно сужает арсенал подходящих для нее методов контрацепции (диафрагма, шейный колпачок, фемидом становятся неприемлемыми). Также она может относиться отрицательно к методам контрацепции, заключающимся во введении во влагалище инородных предметов, что также делает для нее невозможным применение спермицидных влагалищных таблеток и кремов. Иногда при назначении некоторых методов предохранения женщина, не имеющая достаточного объема знаний по этому предмету, испытывает чувство дискомфорта из-за страха повреждения половых путей (ВМС) или даже канцерофобию (ОК, спермициды). Для ряда женщин приемлемыми бывают прерванный половой акт или презерватив, ибо, по их мнению сперма является субстанцией «противной и нечистой». Такие женщины, как правило, не используют оральные контрацептивы, ибо не ощущают видимой для себя пользы при их приеме. Они не наслаждаются в полном объеме ощущениями при половом акте из-за опасения нежеланной беременности и часто возлагают ответственность за риск ее развития на своего партнера.

Физическое состояние

Известно, что оценка физического развития пациентки и состояние ее здоровья являются весьма важными этапами в процессе консультирования по вопросам планирования семьи. При этом обращается особое внимание на анамнез жизни и становления репродуктивной функции женщины (менархе, оценка менструального цикла и т.д.), а также проводится общий осмотр. Это может помочь в правильном подборе метода предохранения, наиболее приемлемого для данной пациентки — к примеру, ВМС не вполне подходит для женщины с обильными, болезненными менструациями. Последние исследования в области развития сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений показали, что оральные гормональные контрацептивы в целом не подходят для курящих женщин старше 35 лет (риск сердечно-сосудистых заболеваний повышается в 10 раз по сравнению с некурящими женщинами того же возраста, принимающими ОК), а некоторые из них не рекомендованы женщинам до 30 лет, имеющим указания в анамнезе на семейную или личную историю тромботических поражений. В процессе консультирования также желательно ознакомиться с данными ежегодных диспансерных (амбулаторных) исследований для выявления побочных эффектов от проводимой терапии или же начальных проявлений таких состояний, как опухоли молочных желез, гипертоническая болезнь или новообразования шейки матки. Учет физичес-

кого состояния пациентки в сочетании с другими вышеперечисленными факторами позволит правильно подобрать именно тот метод, который доставит женщине минимум дискомфорта.

Психологические изменения после начала использования контрацепции

Одним из аспектов рационального консультирования по вопросам планирования семьи является оценка психологических и поведенческих изменений по отношению к рекомендованному методу предохранения. Так, использование барьерных методов может иметь дополнительные положительные стороны у ряда половых партнеров — женщина, не получившая адекватного сексуально-гигиенического образования, при регулярном использовании диафрагмы или шейечного колпачка, может более спокойно переносить касание и манипулирование с собственными гениталиями.

Однако, после начала регулярного использования контрацептивов, в ряде случаев, может возникнуть и отрицательное отношение к ним из-за снижения сенсорного удовольствия (при применении презерватива) для обоих половых партнеров. Также имеются жалобы на то, что процесс надевания презерватива перед интроитусом нарушает психологическую гармонию сексуальных отношений. Для некоторых женщин применение шейечного колпачка или диафрагмы составляет эстетическую проблему при необходимости регулярного их введения, извлечения и стерилизации. Однако, следует отметить, что применение подобных контрацептивов не влияет на гармоничность сексуальных отношений, т.к. эти средства обычно вводятся во влагалище до начала предварительных ласк и в отсутствии полового партнера.

Использование прерванного полового акта снижает чувство удовлетворения у партнеров и может провоцировать появление напряженности и беспокойства. Этот метод требует от партнеров существенной мотивации, учета взаимных интересов и взаимодействия.

Большинство исследований поведенческих характеристик половых партнеров при применении контрацептивов было посвящено использованию именно ОК. Еще в начале эры оральной контрацепции рядом авторов отмечалось увеличение частоты половых актов у пользующихся этим методом по сравнению с женщинами, применяющими другие средства. Так, в одном исследовании было указано, что 54% опрошенных женщин, которые регулярно принимали ОК, отмечали увеличение числа совокуплений по сравнению с периодом до начала их приема. Об-

перечис-
ленно тот
рта.

ия по во-
ических и
дованному
х методов
ны у ряда
атного сек-
использо-
е спокойно
ми генита-

ия контра-
ицательное
ствия (при
еров. Также
рватива пе-
нию сексу-
ение шееч-
кую пробле-
звлечения и
енение подо-
сексуальных
лагалище до
ого партнера.
кает чувство
ть появление
ет от партне-
ресов и взаи-

арактеристик
вов было пос-
эры оральной
ение частоты
сравнению с
к, в одном ис-
женщин, кото-
ение числа со-
х приема. Объ-

яснением этому может служить высокая надежность данного метода, которая позволяет в полной мере насладиться сексуальными ощущениями, элиминируя чувство тревоги и предоставляя чувство безопасности. Многие женщины также отмечали увеличение частоты и яркости оргазмов. Другим доводом может служить нормализация менструального цикла и снижение частоты предменструального синдрома при приеме ОГК.

Возможные отрицательные изменения со стороны сексуального поведенческого характера во многом связаны с некорректным освещением действия ОГК в средствах медицинской и массовой информации. Примером этому может служить изучение «снижения чувства либидо и развития депрессивных состояний» при приеме ОГК, проведенное в 70-х годах Dennerstein и Burrows. В этом исследовании наличествовали весьма характерные погрешности — так, большинство выводов основывалось на ретроспективных данных, а включенные проспективные результаты основывались на двух- и трехмесячном изучении. В группы сравнения были включены пациентки, страдающие психическими расстройствами, что в немалой степени искажало полученную картину, в результате чего оказались смешанными психологическое и фармакологическое действие ОГК. В результате появления данных вышеуказанного исследования в средствах массовой информации был нанесен довольно существенный ущерб процессу развития программы контроля рождаемости. Нейтрализовать нанесенный ущерб позволило лишь опубликование данных другого исследования, в котором женщинам было предложено плацебо, и они были информированы о приеме ОГК. Интересно отметить, что «снижение либидо и появление чувства депрессии» отмечалось у 30% наблюдаемых. Другие исследователи сообщали пациенткам о том, что им будут предложены очень слабоактивные низкоандрогеничные женские половые гормоны для изучения их менструальной функции, в то время, как давались обычные ОГК и плацебо для контрольной группы. И в этом случае не было обнаружено различия в частоте появления чувства депрессии или снижении либидо в обеих группах.

Результаты вышеприведенных исследований были систематизированы Dennerstein L, Burrows. Эти авторы считают, что появление подобных описанным изменений психологических и поведенческих характеристик при приеме ОГК характерно для нескольких первых недель приема препаратов и, как правило, связаны с дозами эстрогенов и прогестагенов, входящих в состав принимаемых ОГК. Отмечено, что чаще вызывают депрессию препараты с высокими дозами эстрогенов у женщин с наличием проявлений предменструального синдрома в анамнезе или же с

появлением в прошлом симптомов депрессии или других психических состояний.

Таким образом, исключительно важным для врача в процессе консультирования по вопросам контрацепции является знание и принятие во внимание всего комплекса мотивационных и других факторов приемлемости предлагаемого им метода предохранения. Как правило, пары, обращающиеся за консультацией по контрацепции, уже выбрали для себя тот или иной метод. Доказано, что при отсутствии медицинских противопоказаний и доступности этого метода желательно поддержать их выбор. Так, в исследовании проведенном в ряде стран Центральной Азии было показано, что число женщин, которым был рекомендован именно выбранный ими самими метод, в 91% наблюдений продолжали им пользоваться спустя один год, в то время, как число женщин, отказавшихся от своего первоначального выбора, через год составило лишь 28%.

Успех реализации программы планирования семьи на местах во многом зависит от доступности получения консультации по вопросам контрацепции: наличия персонала, способного в доступной форме дать совет как мужчине, так и женщине, способного понять и правильно интерпретировать социальные и физические потребности клиента, в понятной форме изложить преимущества, недостатки того или иного метода, а также предупредить о возможных побочных эффектах для того, чтобы предоставить паре или клиенту возможность сделать осознанный выбор средств предохранения. При консультировании необходимо дать ответы на все возникающие у партнеров вопросы, причем ответы должны быть предложены на соответствующем уровне образования пациентов уровне. Врачу желательно самому провозгласить консультируемых задавать вопросы и быть готовым дать ответ в любое время, когда они возникнут.

Предоставляя паре широкий выбор методов контрацепции и высококачественное обслуживание, программа обеспечивает пациенткам достижение желаемого уровня фертильности, способствует широкой пропаганде регулирования рождаемости.

Мотивация контрацепции

В ряде азиатских стран неонатальная и детская смертность исключительно высоки, поэтому родители зачастую решают иметь как можно больше детей, чтобы восполнить возможную их убыль. Более того, в семьях с низким доходом в отношении детей действует восточная пословица — «у человека один рот, но две руки», т.е. чем больше детей имеет семья, тем больше в ней работников, способных обеспечить старость родителей.

Контрацепция и социальная роль женщины

Применение современных средств контрацепции, особенно ОК, играет важную роль в жизни общества, изменяя социальную роль женщин. Применяя этот метод женщина сама может решать когда ей рожать, сколько детей иметь и иметь ли их вообще. У нее больше нет необходимости подчинять большую часть своего времени проблемам заботы о детях, замужество и рождение первого ребенка может быть отложено ради получения полноценного образования, деловой карьеры. Конечно, и сегодня большинство женщин видят свою цель прежде всего в реализации себя как жены и матери. Однако важнейшей целью планирования семьи является именно предоставление женщине права выбора.

В природе имеется существенное неравенство между мужчиной и женщиной в отношении индекса здоровья их репродуктивных систем. Если большую часть своей жизни мужчины, как правило, не испытывают каких либо сложностей со своей половой системой, за исключением аденомы простаты и преждевременной эякуляции, то женщины весьма часто должны решать проблемы, связанные со своей репродуктивной системой (нарушения менструального цикла, предменструальный синдром, осложнения родов, канцерогенез в постменопаузе и т.д.). Применение контрацептивов, особенно ОК, позволяет женщине не только избежать осложнений, связанных с беременностью и родами, но и иметь целый ряд непротивопоказательных преимуществ, таких, как нормализация менструального цикла, снижение риска неопластических образований матки и яичников и т.д.

Ответственность в сексуальных отношениях

Как показал опрос жителей Москвы, показанный в созданном Российской Ассоциацией планирования семьи (РАПС) в 1994 году фильм «Аборт», почти все опрошенные мужчины не ощущали своей ответственности в сексуальных отношениях, если они не явились причиной беременности и не заразили партнершу венерическим заболеванием. Тем не менее известно, что полноценные сексуальные отношения включают в себя не только чистую физиологию коитуса, но и более глубокие личностные переживания, в числе которых находится забота о своем партнере и ответственность за него — «что могу я дать?», вместо — «что я получу?».

В процессе консультирования желательно, чтобы пациенты (особенно подростки) поняли необходимость постановки перед собой следующих вопросов перед вступлением в половые отно-

шения: «Хотим ли мы иметь ребенка и сможем ли дать ему надлежащий уход?», «Если не хотим, будем ли применять надежные методы предохранения, например противозачаточные таблетки?».

Конечно, даже самое широкое внедрение контрацепции не является решением всех социальных проблем общества — эти проблемы создаются людьми, а не контрацептивами. Однако их применение дает лучший в жизни шанс иметь здорового и желанного ребенка родителям, верящим друг другу и сознающим ответственность за своего партнера и будущего члена семьи.

Организационные аспекты применения контрацепции

Уровень социального благосостояния общества во многом определяется состоянием государственных служб, должных обеспечить это благосостояние и, в первую очередь, системы здравоохранения. Проводимые в стране экономические реформы обусловили необходимость принятия экстренных мер по повышению как материального, так и научно-практического уровней различных служб системы здравоохранения и, в первую очередь, службы охраны репродуктивного здоровья населения.

В условиях обострившихся негативных экономических и как следствие — демографических процессов централизованная служба здравоохранения оказалась неготовой к быстро меняющимся отношениям в звене наука — практическое внедрение, что привело к дефициту такого важного регулирующего демографическую ситуацию элемента, как контрацептивные средства. К примеру, в 1994 году государственные службы, отвечающие за снабжение медикаментами, обеспечили лишь 25-34% от потребности в контрацептивах такой экономически важной части РФ, какой является Уральский регион.

Современная система охраны материнства и детства не может нормально функционировать без интеграции в нее службы планирования семьи и создания системы полового и санитарно-гигиенического воспитания, включая подготовку преподавателей по вопросам сексуального развития, в учреждениях системы общего и специального образования.

Цель проводимой медицинской реформы — удовлетворение потребностей населения в профилактической и лечебной, качественной и доступной медицинской помощи в условиях реформирования общества — полностью включает в себя и элемент развития этой службы сохранения репродуктивного, генетического и психологического здоровья популяции. Общей направленностью политики в области планирования семьи, в соответствии с поли-

тикой реформы в медицине в целом, могли бы быть следующие мероприятия:

*от лечения — к профилактике аборт и постабортных осложнений, от стационарной помощи — к консультированию и помощи в созданных клиниках и центрах планирования семьи, от количества — к качеству проводимых мероприятий;

*составление и реализация Государственной программы планирования семьи в соответствии со стратегией Всемирной Организации Здравоохранения в области демографической политики, а также с рекомендациями ведущих международных организаций этого направления — IPRF, FIGO и др.;

*практическое развитие и государственная поддержка созданной программы планирования семьи на территориальном (региональном и межрегиональном) уровне:

— создание клиник планирования семьи и консультативных центров, в том числе для подростков, для оказания консультативно-практической помощи по вопросам контрацепции и планирования семьи;

— приближение вышеуказанных служб к пациентам;

— повышение качества оказываемой помощи путем введения обучающих научно-практических программ для персонала по вопросам контрацепции и планирования семьи, основанных на новейших достижениях отечественной и зарубежной науки, развитие государственных и негосударственных структур для своевременного снабжения полным спектром современных высоконадежных и безопасных средств контрацепции, обеспечение потребности в контрацептивах по госзаказам;

— государственное регулирование цен и контроль качества контрацептивных препаратов и медицинских изделий, используемых в повседневной практике службы планирования семьи;

— совершенствование и развитие отечественной базы медицинской и фармацевтической индустрии для создания современных отечественных средств контрацепции;

— совершенствование информационного обеспечения создаваемой службы планирования семьи для повышения как профессионального уровня персонала, так и общего уровня сексуально-гигиенической культуры населения, введение в образовательных учреждениях курсов по половому, гигиеническому воспитанию и планированию семьи для учащихся;

— подготовка персонала клиник планирования семьи на основе последних достижений отечественной и зарубежной науки и практики на базе факультетов усовершенствования врачей, кафедр акушерства и гинекологии, научно-практических семинаров и курсов для работников здравоохранения на местах.

*Пациенты должны выбрать предложенный им метод контрацепции на основании персональной мотивации, состояния здоровья, стоимости и доступности метода и культурных особенностей. В работе ВОЗ «Комбинированные методы контрацепции: руководство по их применению» основное внимание уделено именно предоставлению консультируемым права свободного и осознанного выбора.

Практика свидетельствует, что при реализации программы планирования семьи должна быть возможность предоставления нескольких методов предохранения. Эти программы будут иметь больший успех т.к. позволяют охватить большее число женщин. Наличие нескольких методов позволит пациенткам, неудовлетворенным каким либо одним методом, поменять его на другой, а не отказываться вообще от применения противозачаточных средств. Доказано, что с увеличением числа методов, доступных в клинике планирования семьи число пар, их использующих, растет в арифметической прогрессии.

Успешное внедрение программы планирования семьи подразумевает:

- *высокую квалификацию персонала, работающего в области планирования семьи, способную обеспечить правильное консультирование и безопасное применение методов контрацепции;

- *наличие современной научной и популярной информации для пропагандирования методов контрацепции как среди врачей, так и среди населения, особое внимание следует уделять подросткам, начинающим половую жизнь;

- *организация клиник планирования семьи с использованием международного опыта их создания, доступность и конфиденциальность услуг;

- *проведение научно-практических исследований для выявления тенденций в области применения и отношения к противозачаточным средствам;

- *создание системы материально-технического снабжения клиник планирования семьи и бесперебойное их снабжение как можно более широким спектром современных контрацептивов.

Исследования показали, что подобное внедрение программы планирования семьи на основе широко доступной информации способны обеспечить 125%-ное использование методов контрацепции по сравнению с 65%-ным в регионах, где эта работа не проводилась.

Индивидуальные особенности подбора контрацептива: возраст, фертильность, репродуктивные намерения, частота половых сношений, отношения с партнером, количество партнеров, знание своего тела и уровень образования.

Стоимость и доступность метода

Этот фактор оказывает исключительно важное влияние на выбор метода контрацепции. В России в условиях падения реальных доходов значительной части населения предпочтение отдается традиционным методам предохранения, каковыми являются ритмический метод и прерванный половой акт в первую очередь из-за относительно высокой стоимости современных средств контрацепции. Эта тенденция была одинакова во всех странах, где внедрялась программа планирования семьи. Тем не менее, в последние годы в России, в крупных городах, где активно проводится образовательная работа с населением, особенно с молодежью, по опросам женщин, регулярно применяющих ОК, вопрос стоимости препаратов для них не является основным — большее значение придается надежности и безопасности.

Доступность и конфиденциальность обслуживания в клинике планирования семьи имеет огромное значение. На опыте работы традиционных районных женских консультаций известно, что в подавляющем большинстве случаев женщины готовы тратить много времени в очередях лишь в случае острой необходимости (заболевание, необходимость получения справок и направлений и т.д.). К сожалению, в настоящий момент решение проблемы предохранения от нежеланной беременности еще не является острой необходимостью в сознании многих женщин. Также огромное число женщин испытывает чувство дискомфорта при гинекологическом осмотре, часто необходимом для правильного подбора контрацептива. Исключительно важным фактором, особенно в работе с подростками, является конфиденциальность. Опрос, проведенный в 1995 году совместно с научно-консультативным отделением МОНИАГ среди подростков Московской области показал, что большинство из них ни под каким видом не желали посещать женскую консультацию по месту жительства для консультирования по вопросам контрацепции из-за боязни встретить знакомых или опасения, что об их посещении станет известно родителям.

Адекватная информация

Исследование, посвященное отношению женщин бывшего СССР к контрацепции, проведенное в 1991 году голландскими учеными N. Bruyniks и N. Remennik совместно с журналом «Здоровье», показало, что лишь около 30% женщин, использующих методы предохранения от нежеланной беременности, получали информацию о них от врача — все остальные пользова-

лись советами друзей и знакомых. Это подчеркивает исключительно важную роль правильного и доступного освещения вопросов контрацепции в средствах массовой информации. К примеру, по данным проведенного в 1991 году в Китае, в Шанхайском Университете исследования, 60% респонденток не хотели применять ОГК из-за отсутствия уверенности в их безвредности для организма, 42% были уверены в их вреде, а 31% считали, что ОГК нанесут вред плоду в случае развития беременности (Guo Y. et al., Survey of newly married couples: Use of Contraception in Shanghai Municipality., Shanghai., 1991). Так ложные или неправильно понятые сведения могут привести к снижению приемлемости метода контрацепции. К сожалению, многие производители лекарственных препаратов, в том числе и средств контрацепции, используя недостаточно высокий уровень знаний в этой области работников практического здравоохранения, а также отсутствие законодательного регулирования вопросов рекламы, используют средства массовой информации для рекламы препаратов, выдаваемых по рецептам (в том числе и ОГК), а также используют рекламные материалы с заведомо некорректными сведениями. Объяснением этого может служить то, что лишь в 1996 году Россия ратифицировала требования к рекламе лекарственных препаратов, выдвигаемые Международной Ассоциацией производителей фармацевтической продукции, и до сего времени не разработано четкого механизма контроля за отечественными и зарубежными рекламодателями. Подобные действия дезориентируют сначала врача, а затем и пациенток и способны нанести значительный моральный ущерб всей программе планирования семьи, вследствие подрыва доверия к предлагаемой образовательной и рекламной литературе.

Законодательные ограничения

В ряде случаев развитие программы планирования семьи могут тормозить необоснованные ограничения, сужающие выбор метода предохранения. Примером этому могут служить нижеизложенные требования, в различное время имевшиеся в мире:

- *ограничение видов контрацептивов, которые могут свободно использоваться (например, получение некоторых контрацептивов только в гинекологических учреждениях или строго по рецепту врача);

- *ограничение производства или импорта (при недостатке отечественных) различных контрацептивных средств;

- *требования предъявления анализа крови на RW или СПИД, обязательное проведение гинекологического осмотра при отсут-

ствии подозрения на заболевание или аномалии развития (подобные процедуры необходимы лишь при назначении ОГК или ВМС, а также для проведения стерилизации у женщин);

*ограничение на использование некоторых методов, исходя из возраста, паритета, репродуктивного анамнеза, количества живых детей в семье или требование согласия супруга — эти запреты ограничивают, в первую очередь, права личности в соответствии с Конвенцией ООН по правам человека, где говорится об осознанной свободе выбора личностью методов регулирования рождаемости;

*отсутствие регулирующих норм в рекламе контрацептивов, часто допускающее распространение некорректной или даже не соответствующей действительности информации.

Эффективность и действенность при реализации программы планирования семьи может быть достигнута лишь при условии постоянного и бесперебойного снабжения фармацевтических и консультативных учреждений современными контрацептивами — особенно это касается ОГК и ВМС. Как правило, в настоящее время источниками получения контрацептивов является или централизованный заказ Министерства Здравоохранения, получение контрацептивов от спонсорских организаций (IPPF, Prince Wales Foundation и др.) или непосредственных производителей по прямым контрактам или в качестве гуманитарной помощи. Тем не менее, при таком виде снабжения имеется вероятность изменения политики (бюджет, национальное законодательное регулирование, налоги и т.п.) иностранных производителей, что будет влиять на изменение обеспечения контрацептивами, нанося вред программе планирования семьи в целом. Закупка препаратов и медицинских изделий у непосредственных производителей имеет целый ряд предпочтительных качеств, однако, не всегда приемлема в условиях ограниченного бюджетного финансирования программы. Местное производство контрацептивов по лицензиям или же оригинальным разработкам на сегодняшний день тормозится невозможностью соблюдения международных стандартов, а также высокой их себестоимостью, что делало бы данные препараты неконкурентноспособными на рынке контрацептивов.

Несмотря на некоторое ослабление требования рецептов в аптечной сети на ряд препаратов, имеется насущная необходимость распространения некоторых контрацептивов именно строго по предписанию врача. Особенно это относится к гормоносодержащим препаратам (ОГК и препараты пролонгированного действия), т.к. для безопасного их применения требуется квалифицированная врачебная консультация. Именно ослабление контроля за назначением этих контрацептивов и неоправданно

широкая их рекомендация привели к увеличению числа венозных тромбозов. По результатам проведенного совместно в научно-консультативном отделе МОНИАГ и Центром планирования семьи г. Екатеринбурга анонимного опроса работников аптечной сети было выявлено, что в 1995 году лишь 3 из 10 продаваемых ОГК отпускались по рецепту — в остальных случаях для получения препарата пациенткам достаточно было лишь назвать торговую марку. К счастью, ни один из опрошенных фармацевтов не менял прописанный в рецепте препарат на другой, даже сходный по составу. Причиной низкого контроля за отпуском ОГК по рецептам, по объяснениям работников аптек, является недостаточное их финансирование, необходимость своевременно платить налоги государству и вносить плату за уже поставленный товар. Кстати, если во многих странах (Нигерия, Пакистан, Индия, Мексика и ряд других) отпуск ОГК без рецепта законодательно одобрен, то в других (Индонезия, Бразилия) продажа контрацептивов без рецепта, а особенно подросткам, является преступлением. И по сей день в большинстве стран мира действует ряд документов, регламентирующих распространение гормональных препаратов. К ним относятся и нижеследующие:

Акт, регулирующий назначение ОГК (Medicines Act 1968 г.), согласно которому:

- рекомендовать (прописывать) ОГК может только врач;
- даже прошедшая специальную подготовку медицинская сестра (акушерка) может консультировать лишь по вопросам правильности приема ОГК, выписанного врачом на рецептурном бланке утвержденного образца.

Также применяются и требования Акта лекарств и ядов (1963 г.) (список 4В). Он гласит, что:

- женщина перед назначением ОГК должна быть клинически обследована;
- ОГК отпускаются только по рецепту врача;
- работникам аптек запрещено изменять дозу, состав и срок приема ОГК;
- каждый рецепт на ОГК должен содержать имя пациентки, название и дозу препарата, дату и место выписки.

В то же время, для таких широко применяющихся контрацептивных изделий, как презервативы или спермициды, необходимо создать режим наибольшей доступности, особенно для подростков, вплоть до бесплатного их распространения, как это имеет место в ряде стран Западной Европы.

Несомненно, для полноценной работы по реализации программы планирования семьи требуются значительные материальные

затраты (организация и оборудование клиник, обучение персонала, закупка контрацептивов, информационной литературы и т.п.). Тем не менее, сопоставив стоимостные издержки для государства и самой женщины, связанные с производством аборта или лечением постабортных осложнений, содержанием в специальных детских учреждениях отказных (часто неполноценных) детей и прочими многочисленными расходами, становится очевидной исключительная выгодность скорейшего широкого распространения данной программы в России.

«Все пары и индивидуумы имеют право свободно и ответственно решать вопрос о количестве детей и времени их рождения, а также располагать информацией для использования этого права. Ответственное отношение пар и индивидуумов к реализации этого права означает, что они должны принимать во внимание потребности не только имеющихся, но и будущих детей, а также быть ответственными за воспитание детей перед обществом.» (Всемирная Конференция по народонаселению, Бухарест, 1974 г.).

На проведенном в Брюсселе в 1995 году европейском парламентском форуме была принята Декларация в поддержку «Программы Действия» Каирской конференции. В ней было констатировано наличие тесной связи между численностью населения и условиями его жизни, а также озабоченность тем, что до 2015 года ожидаемый прирост населения составит в среднем 86 миллионов человек ежегодно. В мире ежегодно умирает 500 000 женщин по причинам, связанным с беременностью и родами, в том числе 200 000 от последствий аборта. Декларация поддержала положения документов Каирской конференции относительно повышения социальной роли женщин, улучшения их социально-экономического и политического положения и состояния здоровья. Признано, что предоставление женщинам права на охрану репродуктивного здоровья, включая и планирование семьи, является основополагающим условием их полноценной жизни и осуществления равенства полов.

На проходившем в 1995 году в Пекине форуме неправительственных организаций по положению женщин подчеркивалась необходимость расширения и внедрения специальных программ по половому и гигиеническому образованию, а также обеспечения контрацептивами молодежи. Подчеркивалось, что только такой подход позволит решить проблему аборт и болезней, передающихся половым путем, в том числе и ВИЧ-инфекции. Таким образом, общие подходы к выбору контрацептивов должны основываться на следующих важных параметрах:

— надежность метода;

- доступность;
- гигиеничность;
- минимальное воздействие на полового партнера;
- простота в применении;
- безопасность;
- быстрое восстановление фертильности.

Основные постулаты при выборе контрацептива:

- любой метод предохранения лучше отсутствия предохранения вообще;
- наиболее приемлемый метод — это тот, который удовлетворяет обоих партнеров;
- отношение партнеров к методу в основном определяет длительность его применения.

Резолюция Конференции по планированию семьи «Право на репродуктивный выбор» (1995) отмечает, что в настоящее время в России при некоторой положительной динамике уровень материнской заболеваемости и смертности остается высоким. Отсутствует система сексуального образования молодежи. Многие врачи не имеют достаточных знаний в области современных аспектов контрацепции, особенно гормональной. Не сформирована система стабильного снабжения контрацептивами, в результате чего расходы по их приобретению остаются неоправданно высокими. Одной из причин этого является и неадекватное определение потребности населения в средствах контрацепции. Еще в середине 80-х годов рядом отечественных авторов была разработана методика этого определения, учитывающая как общие показатели фертильности популяции, так и влияющие на них факторы (частота бесплодия, физиологическая стерильность и др.). Согласно полученным расчетам, годовая длительность периода, при котором все женщины в данном регионе будут нуждаться в контрацепции, определяется по формуле:

$$T_k = (365 - 221.6) \times (P_f - P_f \text{ беспл}) - 30P_f \text{ аб} - 208.9P_f \text{ род},$$

откуда

$$T_k = 143.4 \times (P_f - P_f \text{ беспл} - 0.209P_f \text{ аб} - 1.46 P_f \text{ род}),$$

где

T_k — длительность периода в году, в течение которого женщины фертильного возраста будут нуждаться в контрацепции (в человеко-днях);

P_f — общая численность женщин фертильного возраста;

$P_f \text{ беспл}$ — численность бесплодных женщин;

$P_f \text{ аб}$ — численность женщин, имевших в течение года аборт;

$P_f \text{ род}$ — число родов или число родившихся с поправкой на многоплодие;

208.9 — длительность периода в году (в днях), в течение которого беременные и родившие женщины не будут нуждаться в контрацепции (при условии равномерного распределения родов по месяцам).

В случае необходимости, при наличии данных, подобный показатель может быть рассчитан для любой территориальной единицы. Конечно, должен иметь место дифференцированный подход к определению вышеназванного показателя в зависимости от метода предохранения, срока действия и его доли в структуре контрацепции. Так, согласно рекомендациям Серова В.Н., Мануиловой И.А. и соавт. (1983), потребность в ОГК может рассчитываться следующим образом:

$$N_2 = 13 \times W_2 (Pf - Pf_{\text{беспл}} - 0,083 Pf_{\text{аб}} - 0,57 Pf_{\text{род}}),$$

где

N_2 — потребность в упаковках ОГК;

W_2 — доля населения, применяющая ОГК;

13 — число упаковок ОГК, используемых одной женщиной в течение года;

0,083 — коэффициент, учитывающий 30-дневную сексуальную абстиненцию после аборта;

0,57 — коэффициент, учитывающий длительность периода в году, в течение которого беременные и лактирующие женщины не будут нуждаться в контрацепции.

Конечно, расчет по вышеприведенным формулам будет лишь частично отражать реальные потребности населения — более точному определению препятствует как отсутствие надежных статистических данных, так и неритмичность снабжения контрацептивами в течение года, искажение отчетности о числе абортов и т.п. Тем не менее, подобные методики позволяют объективизировать планирование и определить потребность в контрацептивах, т.е. перевести реализацию государственной программы планирования в более научно обоснованную сферу.

Важность признания международного права на планирование семьи позволяет парам контролировать свою фертильность. Для женщин это создает ранее недоступные условия повышения своего социального статуса (возможность повышения образования, создания карьеры и т.д.). Функция материнства осуществляется в детородном возрасте, однако необходимость подготовки организма женщины к будущей беременности и родам особенно актуально именно в подростковом возрасте с помощью правильно организованного процесса сексуально-гигиенического образования.

Репродуктивный возраст и выбор метода

С изменением репродуктивного возраста меняются и мотивационные факторы применения того или иного метода. К примеру:

*женщины, желающие отложить рождение первого ребенка чаще прибегают к методам, гарантирующим быстрое восстановление фертильности: ОГК, барьерные методы;

*лактрующие женщины обычно используют чистые гестагены, барьерные методы или же ВМС;

*женщины, не желающие больше иметь детей применяют или стерилизацию, или же препараты пролонгированного действия.

На проведенном в мае 1994 года в Будапеште «круглом столе», посвященном вопросам гормональной контрацепции, специалисты по вопросам гормональной контрацепции пришли к общему мнению, что применение современных низкодозных ОГК практически не ограничено возрастными рамками — они показаны как подросткам, начинающим половую жизнь, так и женщинам в предменопаузе, для которых остается актуальным риск неплановой беременности (при соблюдении ряда изложенных ниже условий). Также было заявлено, что использование ОГК последнего поколения ни в коем случае не подавляет становления репродуктивной функции у юных женщин.

Статистические
что в странах, где а
применения значите
полностью. По оценк
от 36 до 53 миллион
фертильного возраст
Вследствие слож
лированием рождае
ществляется путем
пространность в
Уровень бесплодных
ным, от 10 до 13,5%,
гает 15%.

Аборт, как прич
шей стране до 41%
половины женщин
частота самопроизв
по сравнению с жен
ством анамнезом. П
дящих женщин в
ванием беременнос
чем у каждой трет
Более того, в перв
отмечается неполн
показатель равен
в условиях отсутс
репродуктивного
ным выходом для
которым можно с
рей-одиночек, без
на этом фоне при
личество тяжель
рядков выше, чем
ростки с помощью
первую беременн
казывают, что у
менность путем оп
рака молочной ж

АБОРТ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Статистические данные неоспоримо свидетельствуют о том, что в странах, где аборт законодательно разрешен, частота его применения значительно ниже, чем в странах, где он запрещен полностью. По оценкам экспертов в мире ежегодно производится от 36 до 53 миллионов абортов, т.е. каждый год около 4% женщин фертильного возраста подвергаются этой операции.

Вследствие сложившейся неблагоприятной ситуации с регулированием рождаемости, которое в настоящее время часто осуществляется путем производства искусственных абортов, распространенность вторичного бесплодия чрезвычайно высока. Уровень бесплодных браков в РФ составляет, по различным данным, от 10 до 13,5%, а в некоторых регионах этот уровень достигает 15%.

Аборт, как причина вторичного бесплодия, составляет в нашей стране до 41% наблюдений и имеется в анамнезе почти у половины женщин с эктопической беременностью. После аборта частота самопроизвольных выкидышей увеличивается в 8-10 раз по сравнению с женщинами с неосложненным таким вмешательством анамнезом. По данным Кулакова В.И. около 60% первородящих женщин в возрасте старше 30 лет страдают невынашивания беременности, вызванным произведенными абортами, причем у каждой третьей пациентки в анамнезе отмечено 5-8 абортов. Более того, в первые 2 месяца после операции у 38% пациенток отмечается неполноценность лютеиновой фазы (в популяции этот показатель равен 8,8%). Несомненным фактом является и то, что в условиях отсутствия программ планирования семьи и охраны репродуктивного здоровья женщин аборт является единственным выходом для социально незащищенных групп пациенток, к которым можно отнести, в первую очередь, подростков, матерей-одиночек, безработных женщин и проч. Особую значимость на этом фоне приобретает проблема криминальных абортов, количество тяжелых осложнений при которых на несколько порядков выше, чем при производстве легальной операции. Подорожки с помощью криминального аборта зачастую прерывают первую беременность, а эпидемиологические исследования показывают, что у молодых женщин, прервавших первую беременность путем операции искусственного аборта, риск развития рака молочной железы увеличивается в 2-2,5 раза. Во многих

развивающихся странах более половины материнской смертности приходится на долю криминальных аборт.

Сейчас уже общепризнано, что запрещение производства искусственных аборт само по себе не приводит к увеличению показателей рождаемости, поскольку аборт является всего лишь средством реализации потребности семьи в определенном числе детей. Опыт некоторых стран, в том числе и бывшего СССР, где на определенном историческом этапе существовал запрет на производство искусственных аборт, показал, что рождаемость увеличивалась лишь в первые годы после введения подобного запрета. Затем, в условиях отсутствия надежных методов контрацепции, женщины вынуждены были прибегать к криминальным абортам. Во всех европейских странах, за исключением Ирландской Республики, Северной Ирландии и Мальты, разрешено искусственное прерывание беременности, однако в законодательствах европейских стран имеются различия, касающиеся процедуры производства аборт (Кеттниг, 1993).

1. Законы, разрешающие аборт по желанию женщины

В большинстве европейских стран, исходя из положения о праве женщины на прерывание беременности, аборт может быть произведен в сроках до 24 недель в Голландии, 18 недель в Швеции и 12 недель в других странах, включая Россию, что составляет 41% населения Земли.

2. Законы, разрешающие производство аборт по социальным показаниям

В соответствии с инструкцией МЗМП РФ разрешено производство аборт в более поздние сроки для матерей-одиночек с низким доходом, лиц, находящихся в заключении, страдающих психическими и генетическими заболеваниями, алкоголизмом и наркоманией, находящихся в позднем репродуктивном возрасте и т.п. По статистическим данным около 22% женщин мира имеют право на аборт по социальным показаниям.

3. Законы, ограничивающие право на аборт

В ряде государств аборт разрешен лишь в случае наличия угрозы психическому или физическому здоровью женщины (врожденные уродства плода, инцест, изнасилование и т.д.). 12% населения Земли проживают в условиях ограничения права на аборт.

4. Законы, запрещающие производство аборт при любых обстоятельствах

Лишь для 25% женщин мира производство легального аборт недоступно (в основном, это жительницы государств с выраженным клерикальным влиянием или с небольшой численностью населения).

Вопрос о возрасте, в котором девушка может самостоятельно принять решение о производстве аборта, в Западной Европе варьируется в довольно широких пределах, в Великобритании и Швейцарии — после 16 лет, во Франции, Дании и Испании — после 18 лет, в Австрии — после 14 лет (Л. Томас, 1995). Особое внимание уделяется мотивации производства аборта со стороны партнеров — так, в ряде стран (Италия, Бельгия, Франция) женщины предоставляют в обязательном порядке 5—7 дней для размышления и более взвешенного принятия решения.

Доказано, что постабортная смертность составляет от 0,4 в 8 недель до 14 после 21 недели на 100 000. Показатель возрастает на 30% в течение каждой недели после 15-недельного срока беременности. Однако следует отметить, что, несмотря на успехи контрацепции, невозможно полностью избавиться от потребности в абортах. Прежде всего это связано с тем, что ни один из имеющихся методов контрацепции не дает абсолютной гарантии развития нежеланной беременности. Тем не менее, при экстраполяции уровня аборт, скажем, Нидерландов (5 на 1000 женщин), количество производимых в мире аборт снизится до 6 000 000 (вместо 36 000 000—53 000 000) в год.

Наиболее значимыми при производстве операции искусственного аборта осложнениями являются следующие: шейечно-маточные перфорации, коагулопатии, эмболия околоплодными водами, а также развитие инфекций, вторичных кровотечений и истмико-цервикальной недостаточности (Encyclopedie Medico-Chirurgicale (Paris), 476 A10-3., 1989). Российские исследования показали, что 43% женщин, подвергшихся операции искусственного прерывания беременности, считают аборт вредной для здоровья операцией, для 15% он составляет тяжелую психологическую травму. Социальное консультирование по вопросам аборта проводилось лишь с 56% женщин, по вопросам контрацепции — с 25%. 13% пациенток не получили адекватного обезболивания при производстве аборта (Гребешева И.И., 1995). Интересным фактом является и то, что в нашей стране более половины молодых женщин, имевших аборт в анамнезе, в дальнейшем также не применяют методов контрацепции, что связано с низким уровнем просветительной работы и недостаточной подготовкой врачей в области контрацепции. В то же время мировым опытом подтверждается, что учет как социальной, так и медицинской безопасности женщины при производстве аборта позволил снизить уровень постабортной смертности в развитых странах со 150 000 до 250 случаев в год (Материалы МФПС. Аборт: состояние проблемы в мире).

ГЛАВА 2. ОРАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

В развитых странах Западной Европы увеличивается число женщин, использующих современные методы предохранения от нежеланной беременности. К примеру, в Голландии процент применяющих низкодозные ОГК составляет около 60%, в Италии и ФРГ — 45—50%, в ряде стран Восточной Европы эта цифра колеблется от 25% до 40% (J. Guillebaud, 1994). Анализ данных относительно возраста применяющих этот метод контрацепции женщин позволяет заключить, что он используется с разной частотой, практически всеми возрастными группами опрошенных (табл. 1).

Таблица 1

Возрастное распределение женщин, применяющих ОГК
(по Annual Ortho Birth Control Study, 1995)

Возраст	Частота применения ОГК в %	
	1994 г.	1995 г.
15—17	4	4
18—24	35	32
25—29	24	24
30—34	20	20
35—39	12	16
40—44	5	8

В то же время по данным МЗ РФ этот показатель в России варьирует в пределах 2,5—3,7% (Ваганов Н., Гаврилова Л., 1994).

Известно, что применение современных надежных методов контрацепции способно значительно снизить показатели перинатальной и материнской смертности, частоту абортотных осложнений. Внедрение программы планирования семьи повышает индекс здоровья и развития детей, позволяет соблюсти адекватный интергенетический интервал, снизить число беременностей высокого риска в юном и пожилом возрасте. Рядом отечественных авторов показано, что высокий показатель материнской смертности в нашей стране на 25—30% связан со слу-

чаями прерывания беременности в различные сроки, а также с осложнениями, которые возникают во время или после этой процедуры (В.Н. Серов, В.Н. Прилепская и др., 1993). Установлено, что в мире ежегодно умирает в среднем 509 000 женщин от осложнений, связанных с беременностью (О.Г. Фролова, З. Токова и др., 1994, Crestas G.C., 1995). В то же время в России, по данным МЗ РФ велико число беременностей и абортс именно у подростков до 16 лет — в 1992 году их число составило 3200 случаев, причем у 1/3 беременность была нежеланной, а у 20% она наступила в результате изнасилования (Е. Брюхина, 1994).

История ОК

Сама идея оральной контрацепции зародилась очень давно и стремление ограничения фертильности с помощью перорального приема тех или иных веществ имело место на всех этапах развития контрацепции. В древности с этой целью использовались отвары и настои различных растений. Так, жительницы Малайзии в течение нескольких дней пили сок незрелых ананасов, что вызывало частичную потерю фертильности. В Европе в средние века применяли отвар и масло можжевельника как abortивное и контрацептивное средство, а также использовали с этой целью настой аспарагуса. Североамериканские индианки заваривали настоем стебли репейника, что приводило к потере фертильности на несколько дней. В разных странах также применялись настои и отвары из листьев ивы, белого клена, петрушки, сосны и проч. Развитие эндокринологии в конце прошлого века позволило подвести под эти эмпирические знания научное обоснование.

То, что функционирующее при беременности желтое тело подавляет процесс выхода яйцеклеток из яичника было отмечено еще в 1900 году. В 1912 г. австрийский врач L. Haberlandt впервые описал применение экстракта из яичников беременных животных в качестве орального контрацептива. Он назвал состояние искусственного бесплодия, вызванного применением этого экстракта, «гормональной стерилизацией». Из этого экстракта, полученного из яичников или желтого тела беременных крыс, в дальнейшем были выделены прогестерон и ряд эстрогенов и описана их химическая формула.

Позднее, в конце 30-х годов американцы Kurzrok и Rock начали применять стероидные гормоны для лечения как фертильных, так и страдающих бесплодием пациенток. Как и предсказывал Haberlandt, введение этих гормонов подавляло созревание и выход яйцеклетки из яичника.

Однако, применение натурального прогестерона и эстрогенов пероральным путем являлось малоэффективным, т.к. значительная часть препаратов разрушалась в желудочно-кишечном тракте. Поэтому эти гормоны вначале вводились парентерально. В 1939 году Inhoffen в Германии разработал формулу эстрогена, способного к пероральному приему этинилэстрадиола (ЕЕ). Прошло около 25 лет, пока ЕЕ не стал одним из двух применяющихся в производстве ОГК эстрогенов.

Другой крупной проблемой исследователей в конце 30-х и начале 40-х годов был недостаток материала для экстракции стероидных гормонов, ибо подавляющее их количество извлекалось из животного материала. Например, для изготовления всего 12 миллиграммов эстрадиола требовались яичники 80 000 свиноматок. Естественно, стоимость полученных таким образом гормонов была фантастически высока до 1943 года, когда американский химик R. Marker предложил синтезировать натуральный прогестерон из диосгенина, экстрагированного из дикого мексиканского батата. Используя эту методику, группа ученых под руководством G. Rosenkranz и C. Djerassi в 1951 году создала первый оральный прогестаген — норэтинодрон, который и по сегодняшний день используется в некоторых лечебных комбинациях. Работая в том же направлении, два года спустя Frank создает и синтезирует другой схожий с норэтинодроном прогестаген — норэтинодрел, который широко применялся в ОГК первого поколения.

Именно в те годы появились ОГК в том виде, в котором мы их знаем. Однако, многие фармацевтические компании, опасаясь побочных эффектов и осложнений, не спешили позиционировать созданные ими комбинации именно для гормональной контрацепции — они широко использовались именно как лечебные препараты для терапии различных гинекологических заболеваний. Лидерами в исследовании применения гормональных комбинаций с целью контрацепции явились биологи H.C. Chang, G. Pinkus и гинеколог J. Rock. Вначале эксперименты проводились на лабораторных животных, затем в Бостоне изучалась небольшая группа добровольцев. Очень скоро стало ясно, что эстроген/прогестагенные комбинации являются весьма эффективным средством контрацепции, не вызывающем в ближайшее время после начала их приема каких либо серьезных осложнений.

Дальнейшее исследование уже на большом количестве наблюдаемых было проведено в 1952 году в Пуэрто-Рико гинекологами C. Ramon-Garcia и E. Rice-Wray (первая женщина-гинеколог, исследовавшая действие ОГК). Результаты исследований были весьма успешными, однако, ложку дегтя внесли химики,

предложившие снизить дозу использовавшегося в качестве эстрогенного компонента местранола, после чего стали наблюдаться такие осложнения, как прорывные кровотечения и развитие беременности. После оценки полученных данных доза эстрогенов была возвращена к изначальной.

Прошло несколько лет, и в 1960 году Комиссия пищевых и лекарственных средств США разрешила выпуск и клиническое применение первого ОГК, производимого под торговым названием «Эновид-10». Эта комбинация содержала невероятно высокие, по современным меркам, дозы гормонов — 150 мкг местранола и 10 мг норэтинодрел ацетата. В России же первым появился в начале 70-х годов — венгерский препарат инфекундин.

Однако, спустя всего 3 года после начала широкого назначения ОГК, содержащих высокие дозы стероидов, в США было описано 350 случаев развития такого осложнения, как тромбоэмболия, а к 1967 году Британский Комитет по безопасности лекарственных средств зарегистрировал уже более 1000 подобных наблюдений. В результате проведенных этой организацией исследований было установлено, что риск развития тромбоэмболических осложнений у пациенток, применяющих ОГК, в 2—3 раза выше, чем у женщин в популяции. К 1970 году было окончательно установлено, что подобный риск связан, прежде всего, с дозой эстрогенного компонента и со снижением последнего также снижается и частота тромбоэмболических осложнений. В работе, проведенной Оксфордской Ассоциацией планирования семьи в 1971 году, заявлялось, что риск этих осложнений связан не только с дозой, но и с типом применяемого эстрогена — так было обнаружено, что при использовании местранола данный риск в несколько раз выше такового при применении этинилэстрадиола (ЕЕ). Однако, т.к. ОГК являлись самым надежным из имеющихся на то время в арсенале служб планирования семьи средством, они стали применяться в огромных количествах, зачастую без надлежащего контроля со стороны врачебного персонала. Например, только в Китае в то время было от 8 до 9 миллионов постоянно использующих ОГК женщин. Одновременно с противозачаточными таблетками на рынке Китая появились гормоносодержащие презервативы и бумага, пропитанная гормонами. Последняя продавалась большими листами, разделенными перфорациями, как почтовые марки, на разовые дозы, с напечатанным днем недели. Эти «марки» принимались ежедневно в том же порядке, как и ныне существующие комбинации. На Западе этот способ не нашел распространения, и производители ОГК предпочитали расфасовывать таблетки в традиционные блистеры.

В первые годы применения ОКГ, на основании вышеприведенных и других ретроспективных анализов данных были разработаны различные инструкции по их применению — так, в США и Западной Европе не рекомендовался прием ОКГ свыше 2 лет, а в СССР — более 1 года, т.к. несмотря на декларированную их безопасность, не было уверенности в сохранении таковой при длительном применении (Определение потребности в противозачаточных средствах. Методич. рекоменд, 1983). Исходя из этого, возникла необходимость снижения дозы входящих в состав ОКГ гормонов, уровень которых на сегодняшний день по сравнению с 60-ми годами понижен у прогестагенного компонента — на 90%, эстрогенного — на 70—80% (рис. 1).

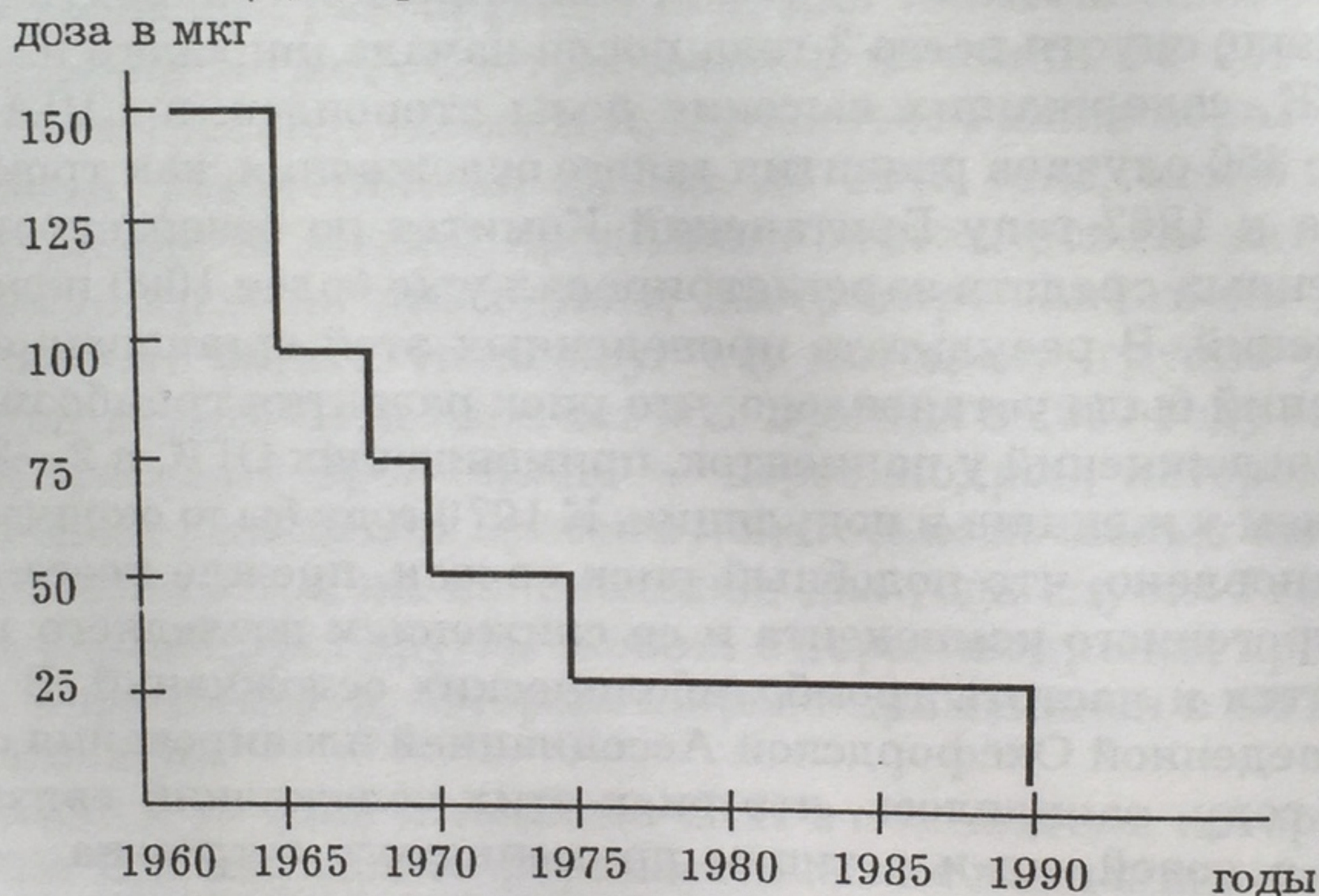


Рис. 1. Снижение дозы эстрогенного компонента в ОКГ за последние 30 лет.

Благодаря приведенным выше изменениям в дозировке ОКГ и разработке все более и более совершенных их комбинаций, оральная гормональная контрацепция стала за последние десятилетия одним из наиболее надежных и распространенных методов регулирования рождаемости в развитых странах. На сегодняшний день создано более 500 комбинаций ОКГ. Список потенциальных потребителей ОКГ достаточно широк и включает в себя как социальные, так и лечебные показания. На сегодняшний день, согласно критериям ВОЗ (1996 г.) этот метод предохранения рекомендован женщинам:

- любого возраста и с любым количеством беременностей в анамнезе, желающим ограничить свою репродуктивную функцию;
- страдающим от ряда заболеваний (железодефицитная анемия, фиброзно-кистозная мастопатия, эндометриоз, нарушения менструального цикла, акне и др.);

- нуждающимся в постабортном методе контрацепции (после абортов в первом и втором триместре и после септического аборта);
- с осложненным репродуктивным анамнезом (эктопическая беременность и проч.);
- в послеродовом периоде, спустя 21 день после родов при условии отсутствия грудного вскармливания;
- с преэклампсией и диабетом беременных в анамнезе;
- после неосложненных хирургических вмешательств, не требующих иммобилизации;
- имеющим регулярный цикл, а также пациенткам с продолжительными или обильными менометроррагиями;
- страдающим воспалительными заболеваниями органов малого таза или имеющим риск развития подобных заболеваний;
- инфицированным ВИЧ или туберкулезом;
- с эктопической беременностью в анамнезе;
- при наличии подострого течения послеродовой инфекции или эрозии шейки матки (рекомендуется на 6 месяцев назначить ОГК, которые в этом случае оказывают благоприятное воздействие на течение воспалительного процесса) (Мануилова И.А. Совр. контр. 1993).

Весьма важным для правильного индивидуального подбора препарата является уверенная ориентация врача в противопоказаниях, побочных эффектах и осложнениях, которые может вызвать применение ОГК. Основным принцип индивидуального подбора препарата состоит в назначении пациентке наименьшей дозы стероидов, которая, с одной стороны обеспечила бы высокую надежность, с другой — позволила сохранить хороший контроль цикла.

Как упоминалось выше, первые ОГК содержали высокие дозы как эстрогенов, так и прогестагенов, именно поэтому при их приеме риск смерти от тромбозов возрастал на 40%. Это обусловило необходимость уменьшения дозы эстрогенов в препаратах и на сегодняшний день дозой эстрогенного компонента в подавляющем большинстве современных низкодозных препаратов является 30—35 мкг этинилэстрадиола (ЕЕ). До последнего времени считалось, что дальнейшее понижение дозы эстрагена невозможно без снижения эффективности ОГК. Сомнения высказывались не только в отношении недостаточной эффективности препарата, но также в отношении более частых нерегулярных кровотечений, основным определяющим фактором приемлемости стероидных контрацептивов для большинства женщин. С учетом того, что факторы, влияющие на нерегулярность кровотечений, в значительной степени не выявлены, подход к использованию контрацептивов с содержанием ЕЕ менее 30 мкг оставался чисто эмпирическим. Сомнения подтверждались и результатами

предварительных клинических исследований по различным комбинациям эстроген-прогестаген. В результате этих исследований было продемонстрировано, что в наибольшей степени требованиям, предъявляемым к контрацептивам в комбинации с 20 мкг этинилэстрадиола, удовлетворяет препарат Мерсилон, имеющий в качестве прогестагенного компонента дезогестрел. Данный препарат широко применяется в мире в течение последних 10 лет.

Однако существенное снижение дозы эстрогенного компонента ОК выявило андрогенные эффекты многих синтетических прогестинов, такие, как прогрессирование атеросклеротических изменений сосудов путем воздействия на метаболизм холестерина и липопротеинов, снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) и проч.

Абсолютные противопоказания к ОК (Шмидт Ф., 1993)

— период лактации менее 6 недель после родов (для комбинированных ОК), т. к. эстрогены, содержащиеся в них, способны проникать в грудное молоко, что в определенных условиях повышает риск тератогенеза для новорожденного. Также известно, что эстрогены в первые 6 недель после родов увеличивают риск повышенного тромбообразования и уменьшают лактационную способность;

— подтвержденная или предполагаемая беременность, хотя в докладе ВОЗ (1983) и отмечено, что не выявлено повышенного риска терато- или мутагенеза при беременности, наступившей на фоне приема противозачаточных таблеток, в то же время желательно избегать подобных ситуаций. Многочисленные исследования подтвердили, что частота выявления пороков развития плода у женщин, принимавших ОК, не отличается от таковой в популяции, т. к. имеются данные об отсутствии рецепторов половых стероидов на ранних этапах развития зародыша — они появляются позднее при дифференцировке половых протоков. Хотя указанный риск и чрезвычайно мал, тем не менее пренебрегать этой возможностью нельзя — правило, предписывающее беременным избегать приема ОК остается неизменным из-за неясности влияния последних на риск развития чрезвычайно редких пороков — в частности, на развитие нарушений формирования лимбической системы головного мозга, которые составляют менее 2% от всех врожденных пороков. В литературе имеются и указания на возможность вирилизации плода женского пола при приеме высоких доз некоторых производных 19-нортестостерона в ранние сроки беременности по медицинским показаниям (МПФС, Гормональная контрацепция, 1990). Тем не

менее, несмотря на то, что некоторые авторы считают, что беременность, наступившая на фоне приема ОГК, должна быть прервана, если женщина моложе 30 лет, прием ОГК на фоне беременности, по мнению большинства, никак не может служить показанием для производства аборта;

— сердечно-сосудистые заболевания (в том числе заболевания клапанного аппарата сердца, легочная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, атерогенные нарушения липидного метаболизма, артериальный или венозный тромбоз, особенно тромбоз глубоких вен нижних конечностей);

— поражения сосудов головного мозга, особенно сосудов Виллизиева круга из-за увеличения риска инсульта;

— заболевания печени (симптоматическая желтуха, вирусный гепатит, синдром Дюбина-Джонсона, синдром Ротора) — у женщин с подобными нарушениями функции печени входящие в состав ОГК стероиды не способны полностью метаболизироваться, что может нанести дополнительный ущерб здоровью. Пациенткам с гепатитом не следует применять ОГК до нормализации функциональных печеночных показателей (т.е. 3-5 месяцев после исчезновения желтухи);

— опухоли печени (гепатоцеллюлярная аденома, гепатома и т. д.), т.к. применение ОГК могут существенно увеличить риск развития и прогрессирования подобных опухолей (особенно гепатомы);

— мигрени неясной этиологии и очаговые неврологические симптомы (выпадение полей зрения и т.д.), т.к. у женщин с подобной симптоматикой при приеме ОГК возрастает риск острых нарушений мозгового кровообращения;

— кровотечения из половых путей неясной этиологии до выяснения их причины (т.к. подобные кровотечения возможны и при нормальной и эктопической беременности, цервиците, злокачественных новообразованиях половых органов и проч.);

— гипертоническая болезнь 2А-3 ст., а также сопутствующие ей сосудистые осложнения — величина артериального давления 180/110 мм рт.ст. и выше, т.к. применение ОГК у таких пациенток способствует повышенному тромбообразованию;

— заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит) с нарушением их функций;

— рассеянный склероз;

— хорей;

— отосклероз;

— порфирия;

— гестационный герпес;

— злокачественные новообразования половых и эндокринных органов, известно, что рак молочных желез представляет собой

гормоночувствительную опухоль и применение ОГК противопоказано во избежание риска прогрессирования этих опухолей;

- длительная иммобилизация;
- 4 недели до и 4 недели после лечения (хирургического, склеротерапии) при варикозном расширении вен нижних конечностей;

- 4 недели до предстоящего полостного оперативного вмешательства, а также операций на нижних конечностях и не ранее 2 недель после таковых;

- наличие тромботического анамнеза или заболеваний системы гемостаза, врожденная гемофилия, наличие волчаночного антикоагулянта, состояние после спленэктомии, тромбоцитопении;

- гемолико-уремический синдром;

- заболевания, предрасполагающие к тромбозам — синдром Кешпеля, узелковый полиартрит;

- избыточная масса тела (от 30%);

- прогрессирующий или длительно протекающий (более 20 лет) сахарный диабет с неврологическими и сосудистыми осложнениями, а также ретинопатией, действие эстрогенов, входящих в состав комбинированных ОГК увеличивает риск тромбообразования при длительном течении заболевания;

- курение в возрасте 35 лет и старше, т.к. курящие более 15 сигарет в день женщины относятся к группе повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт), прием комбинированных ОГК создает для них дополнительный риск тромбообразования под действием эстрогенного компонента.

Таблица 2

Курение и риск развития инфаркта миокарда у пациенток старше 35 лет, применяющих ОГК

Женщины	Применение ОГК		
	не применяющие	ранее применявшие	применяющие
некурящие	1.0	1.1	0.9
курящие менее 15 сигарет/день	2.0	1.3	3.5
курящие более 15 сигарет/день	3.3	4.3	20.8

На сегодняшний день имеется список заболеваний, в отношении которых не имеется единого мнения, к каким противопо-

казаниям для приема ОГК их отнести — к относительным или же абсолютным. Большинство авторов считает более целесообразным считать их абсолютными:

- тяжелая степень ревматоидного артрита;
- волчаночный эритроцитоз;
- ангиомы;
- тяжелые аутоимунные заболевания;
- рост менее 150 см.

Не существует единства мнения и в отношении серповидноклеточной анемии (наличие гомозиготных SS и SC генов). Доказано, что применение ОГК при данном генетическом заболевании, проявляющимся в серповидной форме эритроцитов, повышает риск тромбоэмболических осложнений — от артериального стаза до криза. Большинство авторов считает более целесообразным назначение подобным больным с целью контрацепции чистых прогестагенов.

Относительные противопоказания к ОГК

- трофические язвы голеней;
- неосложненный сахарный диабет;
- гипертоническая болезнь 1 ст. (ВОЗ класс 2);
- заболевания печени, после которых не произошло нормализации параметров ее функций (персистирующий гепатит В и т.п.);
- эстрогенозависимые доброкачественные опухоли;
- перенесенный 5 и более лет назад рак молочной железы без признаков рецидивирования;
- гиперхолистеринемия;
- гиперпролактинемия;
- эпилепсия;
- заболевания почек со снижением фильтрующей их способности, т.к. у 10—15% женщин, применяющих ОГК, возникают некоторые обратимые изменения уродинамики верхних мочевыводящих путей, которые являются дополнительным фактором риска развития инфекционных заболеваний мочеполовой системы (Серов В.Н., Прилепская В.Н. и др. Гинекологическая эндокринология, М., 416 стр., 1993);
- желчно-каменная болезнь в остром периоде или же периоде медикаментозной терапии;
- избыточная масса тела (10—30%);
- недавно перенесенное трофобластическое заболевание (пузырный занос) — до исчезновения ХГ в анализах мочи и крови;
- употребление ряда наркотических веществ, в частности, кокаина из-за увеличения риска тромбоэмболических осложнений;
- состояния, при которых пациентка не способна адекватно

воспринять и следовать порядку приема ОГК (олигофрения, психические заболевания в периоде обострения, алкоголизм).

Следует помнить, что при некоторых заболеваниях прием ОГК абсолютно не противопоказан, т.к. в результате многолетних исследований не было обнаружено негативного влияния ОГК на их течение. Однако, при их наличии требуется особое внимание при назначении данного метода контрацепции. К подобным заболеваниям относятся:

- бронхиальная астма;
- болезнь Джайльберта (врожденная гипербилирубинемия);
- болезнь Ходжкина;
- рассеянный склероз;
- миастения;
- пигментный ретинит;
- ревматоидный артрит;
- почечный диализ;
- тиреотоксикоз;
- саркоидоз;
- талассемия.

Неоднозначно и отношение к назначению комбинированных ОГК при наличии фиброидов матки. Известно, что эстрогенодоминантные ОГК первого поколения были способны стимулировать рост этих образований, однако применение низкодозных стероидных прогестагендоминантных комбинаций способно приостанавливать их рост, уменьшать число связанных с этой патологией осложнений и откладывать необходимость госпитализации для хирургического лечения (Loudon N. Handbook of FP, 1991). Так, в материалах совещания ВОЗ «Улучшения качества услуг по планированию семьи» (1996 г.) маточные фиброиды вообще исключены из противопоказаний. Тем не менее, в наших условиях при отсутствии регулярного ультразвукового контроля, назначение ОГК больным с фиброидами матки все же требует дополнительного наблюдения со стороны врача.

В рекомендациях МФПС (1990 г.) упомянуто, что наличие комбинации двух и более относительных противопоказаний к приему ОГК вполне может быть рассмотрено как абсолютное противопоказание к использованию последних.

Длительность приема ОГК

В изданных в 70-х годах руководствах по гинекологии как правило был рекомендован перерыв в приеме ОГК после 3 циклов применения последних. Также в ряде рекомендаций тех лет было сказано об опасности постоянного приема этих средств более 2—3 лет. В то же время уже в 1985 году в ряде венгерских

монографий, посвященных вопросам гормональной контрацепции, имелись упоминания о том, что оптимальная длительность приема ОК составляет 5—7 лет, а при отсутствии противопоказаний — 8—10 лет (Ракоци И. 101 вопрос о контрацептивных таблетках, 1987, Калюш А.В. Планирование семьи. Методич. рекоменд., 1993).

Как правило, в основе этого лежат появившиеся в 1962 г. рекомендации американской комиссии по пищевым и лекарственным продуктам (FDA), которые ограничивали длительность приема из-за недостатка к этому времени проспективных наблюдений за безопасностью длительного приема препарата. Также следует помнить, что первые препараты (эновид, ановлар) содержали исключительно высокие дозы стероидных гормонов, что обуславливало ряд нежелательных эффектов при длительном их приеме. Как указывалось выше, в настоящее время по решению ВОЗ (1991 г.) препаратами первого выбора для контрацепции, особенно у подростков и молодых женщин являются такие, количество эстрогенного компонента (этинилэстрадиола) в которых не превышает 30—35 мкг. С учетом этого, а также с появлением в 80-х годах более совершенных прогестагенов третьего поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат), вопрос об оптимальной длительности приема ОК был пересмотрен и на сегодняшний день длительность этого приема, по мнению подавляющего большинства исследователей, практически не ограничена. Это значит, что женщина может без риска снижения фертильности после отмены препарата продолжать прием столько, сколько она считает для себя необходимым. Более того, как было доказано целым рядом работ, подобный длительный прием снижает риск развития целого ряда доброкачественных и злокачественных новообразований половых органов на 45—50%.

Многолетний опыт работы с ОК показывает с одной стороны преимущества длительного применения ОК, с другой — необоснованность и даже вредность перерывов в приеме, если их необходимость не диктуется медицинскими или социальными показаниями. Показано, что у многих женщин в результате необоснованного прерывания на 2—3 месяца приема ОК не только не уменьшается частота развития побочных эффектов, но и имеется повышенный риск развития нежеланной беременности (Ф. Шмидт, 1993).

Прием ОК в раннем репродуктивном возрасте

Как известно, в последние десятилетия отмечается уменьшение возраста менархе у девочек. К примеру, в Норвегии возраст менархе за последние 100 лет уменьшился с 17 до 13,5 лет.

Подобная тенденция характерна для всех развитых стран и связана с ускоренным созреванием половых органов, что приводит к более раннему началу половой жизни. Функции гипоталамо-гипофизарной системы у подростков даже спустя 5 лет после наступления менархе редко достигают уровня взрослой женщины. В связи с этим первые циклы у подростков часто нерегулярны и ановуляторны — через год от наступления менархе только 14—16% циклов являются овуляторными, а через 6 лет — около 86% (Haspels A.A., Rolland R. Hormonal contraception. MTP Press Ltd, The Hague, 144 p. 1982). При наступлении овуляции последующая лютеиновая фаза часто бывает неадекватной. Известно, что ОГК ингибируют базальную секрецию гонадотропинов и их реакцию на гонадотропин-релизинг гормон. Они также подавляют базальную секрецию ТТГ в ответ на введение ТРГ. Тем не менее, исследования, проведенные с целью изучения влияния различных ОГК на гормональную секрецию гипофиза у юных женщин показали, что невзирая на длительность их применения, активность гипофиза быстро возвращается к норме после прекращения приема стероидных комбинаций. Это позволило заключить, что у юных и молодых женщин эндокринная система обладает чрезвычайно высокой адаптационной способностью и применение ОГК не нарушает ее созревания.

Первые десятилетия применения ОГК не стихали дискуссии относительно целесообразности назначения гормональных противозачаточных таблеток девушкам-подросткам (напомню, что определением ВОЗ подростковым считается возраст 14—17 лет). Это было вызвано как высоким содержанием стероидов в доступных препаратах, так и высокой степенью андрогеничности их гестагенных компонентов, что могло вызвать целый ряд негативных эффектов. Однако, увеличивающееся число сексуально активных подростков до 16 лет, катастрофические физические и социальные последствия родов и аборт в этом возрасте обуславливают необходимость рекомендации этому контингенту пациенток наиболее надежных и приемлемых методов контрацепции.

Особенно значимым является принятие положения о приеме ОГК подростками как более позитивной альтернативы нежеланной беременности, аборту или родам в юном возрасте. На сегодняшний день отношение к применению ОГК в данной возрастной группе пересмотрено коренным образом — в методических рекомендациях МЗМПРФ относительно гормональной контрацепции у подростков (Серов В.Н., Пауков С.В. и др., 1996) этот метод предохранения был назван в числе приоритетных за счет высокой надежности и минимального влияния на органы и системы пациенток. Отмечалось, что при назначении ОГК подросткам предпочтение следует отдавать современным монофазным

низкодозным препаратам с минимальной андрогеничностью, что позволит значительно поднять приемлемость этого вида контрацепции для молодежи за счет отсутствия влияния на массу тела, положительным влиянием на кожу при угревой сыпи, себорее и других проявлениях гиперандрогении.

Следует учитывать, что ОГК желательно назначить подростку лишь с установившейся менструальной функцией, при соблюдении этого условия риск развития аменореи или нарушений менструального цикла не отличается от такового у начавших прием ОГК в более поздние сроки. Также доказано, что прием ОГК в подростковом возрасте не влияет на возрастание степени риска развития синдрома гиперторможения гипоталамуса — частота его развития у подростков, принимавших ОГК, составляла 1,5—2%, что было равно таковой у подростков, не принимавших ОГК или у взрослых женщин (Ф. Шмидт). Не имеют под собой основания и утверждения о якобы имеющем место ускорении полового созревания подростков при приеме ОГК.

Прием ОГК в позднем репродуктивном возрасте

Известно, что в европейских странах менопауза наблюдается в среднем в возрасте 45—55 лет, причем в последние десятилетия в западных странах, несмотря на успехи здравоохранения, улучшение в питании и экологической сфере, возраст наступления менопаузы остается практически неизменным. Тем не менее, из-за наличия единичных овуляций и развития беременности высокого риска, почти до самого прекращения менструальной функции имеется необходимость в контрацепции. Особенностью этого возраста является то, что множеству еще потенциально фертильных женщин требуется не только надежная контрацепция, но и метод, обуславливающий профилактическую защиту от климактерических расстройств, вызванных гипопозестрогией. Прием ОГК женщинами позднего репродуктивного возраста не только сохраняет сексуальную гармонию, но и замедляет появление признаков эстрогенной недостаточности: старение кожи, снижение либидо и сухость влагалища. Более того, предоставляемый ОГК контроль менструального цикла в пре- и перименопаузе позволит избежать весьма нередких метроррагий. (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., Неоперативная гинекология, 1995). Следует учитывать и непротивопоказательные преимущества современных противозачаточных таблеток — ряд из них становится исключительно значимыми именно для этой возрастной группы.

Известно, что определенное число женщин начинает страдать от горячих приливов, сердцебиения и раннего остеопороза

еще до полного прекращения менструаций — в этом случае применение современных препаратов (в противовес существовавшему мнению о желательности назначения высокодозных комбинаций с повышенной андрогенностью прогестагена) позволит получить и терапевтический эффект. Климактерический синдром и остеопороз при предшествующем приеме ОК развивается менее, чем у половины женщин, несмотря на снижение уровней эстрогенов и повышение уровней гонадотропинов в крови в период перименопаузы (Мануилова И.А. и соавт. Гинекологическая эндокринология., Медгиз, 1980).

Существовало широко распространенное ранее мнение о нежелательности приема ОК женщинами после 35 лет из-за повышения риска канцерогенеза. По мере совершенствования состава и свойств ОК возрастные границы, установленные ВОЗ для приема ОК, постоянно расширялись, вначале эти границы составляли 30 лет, затем 35 — на сегодняшний момент возрастные рамки, при условии, что женщина не является курильщицей и у нее не имеется других противопоказаний к приему ОК, сняты. На проведенной в Москве Международной конференции по проблемам позднего репродуктивного возраста (1995) особенно подчеркивался высокий риск развития нежеланной беременности для женщин этого возраста. Именно поэтому прием современных низкодозных ОК женщинами позднего репродуктивного возраста является действенным инструментом сохранения их здоровья.

Классификация ОК

В литературе существует различное деление контрацептивных средств по их эффективности, составу, приемлемости и т.д. (Мануилова И.А., Лечебные аспекты гормональной контрацепции, М., 1993). Тем не менее, согласно рабочей классификации, предложенной Международной медицинской консультативной группой экспертов (ИМАР) МФПА оральные гормональные контрацептивы подразделяются нижеследующим образом:

По составу

А) комбинированные ОК

— монофазные;

— секвенциальные (последовательное назначение эстрогенов и прогестагенов);

— многофазные (двух- и трехфазные).

Б) чистые прогестагены (мини-пили).

По дозе эстрогенных стероидов

— низкодозные (количество ЕЕ не превышает 35 мкг).

— высокодозные (количество ЕЕ составляет более 35 мкг).

В настоящее время в качестве эстрогенного компонента ОГК, взамен устаревшего местранола применяется этинилэстрадиол (ЕЕ). Это обусловлено тем фактом, что более 80% активного вещества местранола (3-метил деривата ЕЕ) претерпевало метаболические изменения, что делало его менее активным. Конечным результатом метаболических превращений местранола являлся все тот же этинилэстрадиол.

Известно, что эстрогены при их приеме способны повышать прокоагуляционные факторы системы гемостаза (хотя при этом отмечается и некоторое компенсаторное увеличение фибринолитической активности). Также установлена прямая корреляционная зависимость частоты развития тромбоэмболических осложнений от дозы эстрогенов, входящих в состав ОГК. Необходимость создания более низкодозированных комбинаций обусловлена меньшей выраженностью подобных изменений при снижении дозы гормона — именно это лежит в основе имеющихся на сегодняшний день рекомендаций ВОЗ о применении в качестве контрацептивов комбинаций половых стероидов с дозой эстрогенного компонента, не превышающей 35 мкг этинилэстрадиола. На сегодняшний день более 90% женщин, применяющих ОГК, используют именно низкодозные комбинации (20—35 мкг ЕЕ).

В связи с постоянно совершенствующимися методами создания стероидных комбинаций, с практической точки зрения было бы удобным подразделять имеющиеся в арсенале врача ОГК по поколениям. В используемой рабочей классификации деление проводится по прогестагенному компоненту ОГК (Серов В.Н., Пауков С.В. и др., Вестник РААГ, № 1, стр. 67, 1996).

1 поколение (1962) — препараты, имеющие в своем составе

- норэтинодрел;
- этинодиола диацетат;
- норэтинодрона ацетат,

2 поколение (1972) — препараты, имеющие в своем составе

- норэтистерон (триновум, орто 777, микропор и др.);
- норгестрел;
- левоноргестрел (бисекурин, микрогинон, минизистон и др.).

3 поколение — препараты имеющие в своем составе

- гестоден (патент 1974) (фемоден, минулет, триминулет, триаден и др.);
- дезогестрел (патент 1974) (марвелон, мерсилон и др.);
- норгестимат (патент 1977) (силест, трисилест).

Из приведенного списка очевидно, что прогестагены, входящие в состав 2-го и 3-го поколений являются дериватами 19-нор-тестостерона и могут быть в свою очередь разделены на 2 подгруппы:

1 подгруппа — норэтистерон, норэтистерона ацетат, этинодиол и норэтинодрел. Норэтистерон является основным метаболитом остальных — данные прогестагены практически не отличаются по своей активности.

2 подгруппа — основным представителем данной группы является норгестрел. Он существует в виде двух изомеров — d- и l-. Биологически активным является l-изомер, получивший название левоноргестрел, обладающий небольшим андрогенным действием. В эту группу также входят дезогестрел, гестоден, диеногест, гестринон и норгестимат.

Существует также большая группа производных 17-гидроксипрогестерона, которые хоть и реже, но применяются в некоторых гормональных контрацептивах. Сам по себе 17-гидроксипрогестерон, являясь натуральным гормоном, при оральном приеме не обладает контрацептивным действием. Для этого применяют синтетические производные, которые, по мнению большинства авторов, способны подавлять овуляцию без андрогенного или анаболического эффекта.

Их также можно разделить на две подгруппы:

1 подгруппа — производные 17-оксипрогестерона: 17-оксипрогестерона капонат, медроксипрогестерона ацетат и ципротерон ацетат, мегестрол ацетат.

2 подгруппа — производные ретропрогестерона: дидрогестерон (дюфастон).

В последние годы в научно-методической литературе наблюдается тенденция при упоминании того или иного поколения ОК объединять входящие в него прогестагены в нечто схожее между собой, невзирая на структурные и метаболические различия между ними. Особенно это относится к третьему поколению прогестагенов (дезогестрел, норгестимат и гестоден) и часто приводит к тому, что для менее образованной в плане гинекологической эндокринологии части читателей вышеназванные прогестагены имеют фармакологическую идентичность. Этому также способствует практически одновременное появление ОК, содержащих прогестагены третьего поколения на российском рынке.

Более того, было бы ошибочным считать, что гестоден, норгестимат и дезогестрел обладают исключительно существенными структурными отличиями от прогестагенов предыдущего поколения, в частности, от левоноргестрела. Вышеприведенная рабочая классификация ОК по поколениям в большей мере отражает время появления того или иного препарата на рынке, а не структурные различия между ними.

Основное различие среди прогестагенов третьего поколения наблюдается в расположении отдельных восстановительных бо-

ковых цепочек основной молекулы стероида. К примеру, двойная связь в положении C15 у гестодена увеличивает его связывающую способность с рецепторами прогестерона по сравнению с таковой с рецепторами тестостерона. Дезогестрел для достижения наибольшей эффективности требует превращения в активный метаболит 3-кето-дезогестрел (11-метиловый дериват левоноргестрела). Этим достигается меньшая андрогенная активность дезогестрела по сравнению с таковой у левоноргестрела. Как и гестоден, дезогестрел более селективен в отношении рецепторов прогестерона, обладает меньшим антиэстрогенным действием по сравнению с левоноргестрелом (Loudon N., Handbook of Family Planning, Churchill Livingstone, p. 59—61, 1991).

К примеру, дезогестрел обладает большей способностью связываться с рецепторами прогестерона (а, следовательно, и под-
авлять овуляцию) по сравнению с левоноргестрелом, хотя раз-
личия между этими двумя прогестагенами в отношении спо-
собности связываться с глобулином, связывающим половые сте-
роиды, а следовательно, и в степени андрогеничности, не столь
уж и велики.

с рецепторами андрогенов, обуславливает весьма низкую андрогеничность ОГК, содержащих норгестимат (табл. 3).

Таблица 3

Связывающая способность с рецепторами андрогенов

Прогестаген	Сравн. связывающая способность RBA
левоноргестрел	0.22
3-кето-дезогестрел	0.118
17-диацетил-норгестимат	0.13
гестоден	0.154
норгестимат	0.003
прогестерон	0.005
дегидротестостерон	1.0

Связывающая способность с рецепторами прогестерона различных прогестагенов

Прогестаген	Сравн. связывающая способность RBA
прогестерон	1.00
норгестимат	1.24
17-диацетил-норгестимат	0.94
левоноргестрел	5.41
дезогестрел	8.49
гестоден	9.21

Селективность различных прогестагенов в отношении рецепторов прогестерона и андрогенов

Прогестаген	Соотношение андроген/прогестаген A/P ic50
левоноргестрел	11
гестоден	28
дезогестрел	33
прогестерон	93
норгестимат	219
дегидротестостерон	0.02

Из приведенных таблиц неоспоримо следует, что ОГК содержащие прогестагены третьего поколения в значительной мере более

селективны и менее андрогеничны, чем таковые предыдущих поколений. Различия внутри самой группы прогестагенов третьего поколения хотя и имеются, но они не столь существенны.

В результате клинических исследований было показано, что норгестимат также повышает уровни HDL и HDL-2 фракций холестерина и соотношение HDL/LDL. При применении ОК, содержащих норгестимат, не изменялся баланс протромбин/тромбоксан, хотя ряд авторов обнаружил некоторое увеличение уровней первого. При этом уровень протромбина снижался в течение 3 и 6 месяцев приема, а уровень антитромбина III существенно снижался к 12 циклу приема комбинации этинилэстрадиол/норгестимат.

Таким образом, несмотря на сохранение характерного для большинства низкодозных ОК баланса между про- и антикоагуляционными факторами, из-за имеющихся существенных различий в фармакологическом профиле прогестагенов третьего поколения, было бы ошибочным объединять в нечто единое как в клиническом, так и в теоретическом плане.

Многофазные препараты

Одним из способов уменьшения дозы входящих в состав ОК стероидов и более полной имитации менструального цикла являлось создание многофазных препаратов, в которых курсовая доза гормонов снижена до 40%. Эти препараты появились на западноевропейском рынке в 1979 году, а в США — в 1985 г. Как правило, большинство этих препаратов содержит постоянную дозу эстрогенного компонента и меняющуюся, в зависимости от фазы цикла, прогестагенную. Первый из этих препаратов был представлен двухфазной 21-дневной эстроген/прогестагенной комбинацией с дозой последнего в 0.5 и 1.0 мг. Типичным современным двухфазным препаратом является высокодозный «Антеовин», состоящий из 50 мкг этинилэстрадиола и 0,05 мг/0.125 мг левоноргестрела. До недавнего времени в качестве контрацептива рекомендовались и т.н. секвенциальные ОК. В состав первых 10 таблеток этих препаратов входили только эстрогены, а в последующих 11 — эстрогены и прогестагены (т.е. состав был аналогичен двухфазным ОК). В настоящее время двухфазные ОК применяются, как правило, с лечебной целью, а также рекомендуются женщинам с повышенной чувствительностью к прогестагенам. Из-за высокой частоты развития такого побочного эффекта, как кровотечение, эти препараты вскоре уступили место трехфазным комбинациям. В этих препаратах соотношение эстрогенов и прогестагенов подобрано таким обра-

зом, что их состав имитирует секрецию этих гормонов в нормальном менструальном цикле.

Трехфазные ОГК получили особенно широкое распространение в нашей стране в последнее десятилетие. Они, как и монофазные, содержат эстроген и прогестаген, однако, в различных пропорциях. Доказано, что при использовании трехфазных комбинаций происходит более полноценная трансформация эндометрия и, в отличие от монофазных препаратов, развитие спиральных артерий, что определяет и более низкий процент нарушений цикла. Несмотря на то, что в ряде методических указаний, изданных в нашей стране, было упомянуто практическое отсутствие влияния трехфазных комбинаций на липидный и холестериновый обмен, мировая литература показывает, что это не совсем верно — степень влияния ОГК зависит не только от дозы стероидов, но и от их вида. В связи с этим, трехфазные препараты не обладают существенными преимуществами по сравнению с монофазными комбинациями при влиянии на метаболизм липидов. Более того, несмотря на то, что трехфазные ОГК объективно являются более приемлемыми и безопасными (из-за пониженной дозы стероидов) по сравнению с монофазными препаратами, однако, они и менее надежны (Baird D.T., Glaisier A. Hormonal contraception. New England J. of medicine., vol. 328, 21, p. 1543-1547, 1993). Причина этого заключается в количественном составе трехфазных ОГК. Ниже приведены суточные дозы различных гестагенов, необходимые для 100% подавления овуляции (Keller P., Hormonale kontrazeption. Eine aktuell Stanorbestirung., 5, 21, 1991) (табл. 4).

Таблица 4

Суточные дозы гестагенов, необходимые
для подавления овуляции

Гестаген	Доза для 100% подавления овуляции
дезогестрел	60 мкг/сут
норгестимат	100 мкг/сут
гестоден	40 мкг/сут
левоноргестрел	100 мкг/сут

Исходя из приведенных цифр и учитывая количественный состав наиболее распространенных в данной стране монофазных ОГК, можно заметить, что в их состав входит как минимум двойная доза гестагена («Марвелон» — 150 мкг, «Силест» — 250 мкг, «Микрогинон» — 250 мкг). Это количество обуславли-

валяет исключительную надежность вышеперечисленных ОК. При оценке дозы стероидов в трехфазных комбинациях легко заметить, что в них доза гестагена не превышает даже в третьей фазе 125 мкг. Подтверждение имеющегося различия в надежности наблюдается и в величине индекса Перля (0,05—0,18 у монофазных препаратов («Марвелон», «Мерсилон») до 0,34 у трехфазных левоноргестрелсодержащих, а также 0,19 и 0,68 норгестиматсодержащих комбинаций соответственно) (Speroff L. Postmarketing surveillance of a new triphasic NGM-containing oral contraceptive. Highlights of the XIV FIGO world Congress, Montreal. p. 2—10, 1993).

Снижается надежность трехфазных комбинаций и сложности приема этих препаратов, когда многие пациентки, особенно подростки, совершают ошибки в выборе соответствующей таблетки из-за более сложной (по сравнению с монофазными ОК) схемы их приема. Кроме того, из-за связанной с пониженной дозы стероидов недостаточной блокады секреции гонадотропинов, при приеме данных ОК возможны кистозные изменения яичников. Также не рекомендовано применение трехфазных комбинаций женщинам с нейроэндокринными заболеваниями на фоне дисфункций регулирующих систем — эндометриозом, мастопатией и проч. — для таких пациенток предпочтительнее назначение монофазных ОК (Лечебные и организационные аспекты применения контрацептивных средств. Методич. рекоменд. Ташкент, 18 стр., 1994). Достаточно спорным являются и рекламные заявления производителей подобных таблеток о большей «физиологичности» трехфазных ОК из-за имитации цикличности при приеме содержащихся в них стероидов. По мнению экспертов в данной области, в действительности же все ОК, включая и многофазные комбинации, имеют целью создание нефизиологичного состояния ановуляции у женщин, которые небеременны и не лактируют (Hatcher R.A., Guest F. Contraceptive technology, 1990).

Тем не менее, на сегодняшний день именно трехфазные препараты, содержащие испытанные многолетним практическим применением прогестагены второго поколения (триновум, триквилар, тризистон) являются препаратами первого выбора для лечения дисфункций яичников и альгодисменореи у молодых нерожавших женщин, а также посткастрационного синдрома. По данным ряда отечественных исследователей, эффективность вышеуказанных трехфазных гормональных комбинаций при терапии нарушения менструального цикла составляет 95—97%, а использование многофазных препаратов при фиброзно-кистозной мастопатии в течение года в 99,5% наблюдений наступала нормализация состояния молочных желез (Маркова Л.М., Перо-

ва З.В. Опыт применения оральных контрацептивов с контрацептивной и лечебной целью в консультации «Брак и семья». Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщины, Ростов/Дон, стр. 234, 1994). Кроме того, их прием несколько снижает вероятность развития побочных эффектов, обусловленных прогестагенами.

Механизм действия ОК

Общепризнанным на сегодняшний день является утверждение об оказании ОК действия на 4 различных уровнях — прямого на ЦНС и опосредованного — на яичники, цервикальную слизь и эндометрий. Принято считать, что воздействие эстрогенного компонента ОК на ЦНС сходно с таковым эстрадиола, а прогестагенного — прогестерона.

В первом цикле приема можно наблюдать постепенное снижение пика циклической секреции ЛГ с появлением добавочных пиков, в дальнейшем эта циклическая секреция исчезает.

Ингибция овуляции подтверждается отсутствием циклического пика эстрадиола и повышением секреции прогестерона на 22 день цикла. При измерении базальной температуры при приеме ОК наблюдается монофазная кривая гипертермического характера из-за метаболической активности содержащихся в ОК прогестагенов. Не существует единого мнения о сроках наступления ановуляции при приеме противозачаточных таблеток одни исследователи описывают полное подавление последней лишь через 2—3 месяца вне зависимости от типа применяемых эстрогенов и прогестагенов, другие описывают ановуляцию уже на первом цикле приема.

Как известно, процесс овогенеза, происходящий в яичниках, является одним из ключевых моментов процесса оплодотворения. Естественно, что вмешательство именно на этом этапе созревания яйцеклетки и овуляции, было бы наиболее целесообразным. Подобное вмешательство производится с помощью экзогенно введенных половых стероидов, входящих в состав ОК. Обычно, наличие овуляции определяется с помощью функциональных тестов (подъем базальной температуры, циклические изменения влагалищного эпителия и шейной слизи и проч.), а также по изменениям уровней гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ). Известно, что овуляция происходит в среднем через 24—30 часов после пика ЛГ и 32—34 часа после определения пика уровней эстрогенов.

Гормоны, способные подавлять овуляцию, как правило, относятся к классу стероидов, представляющих из себя полицикли-

ческие структуры с цикlopентано-пергидрофенантреновой основной молекулы, состоящей из 17 атомов углерода помимо органических боковых цепей.

Основные различия в структуре различных стероидов, также, как и в оказываемом ими действии, заключаются именно в гидрокси-, кето-, метиловых и прочих группах, связанных с основной структурой молекулы, а также положением и числом двойных связей в боковых цепочках. Таким образом, изменяя эти параметры получают стероиды с различным биологическим действием, которое может быть преимущественно эстрогенным, андрогенным, прогестагенным, анаболическим, глюкокортикоидным, антиэстрогенным или андрогенным (табл. 5). Этот эффект напрямую зависит от изменения химической структуры гормона — так, эстрогенная активность, к примеру, линэстренола, обусловлена отсутствием кето-группы у атома углерода, находящегося в положении 3, наличием двойной связи в этой позиции кольца А и длиной боковой цепи атома углерода в положении 17. В свою очередь, анаболический эффект, как было доказано, связан с наличием боковой цепи C17 метиловых или этиловых групп.

Таблица 5

Характер биологического действия некоторых прогестагенов

Прогестагены	Действие				
	эстро- генное	антиэстро- генное	андро- генное	антиандро- генное	анаболи- ческое
Линэстренол	+	+++	+	—	+
Норэтистерон	+	+	+	—	+
Норэтинодрел	+++	+	+	—	+
Этинодиол диац.	+	+	+	—	+
Левоноргестрел	—	+	—	—	+
Норгестимат	—	+	—	—	+
Дезогестрел	—	+	—	—	+
Гестоден	—	+	—	—	+

Процесс метаболизации содержащихся в ОГК гормонов начинается в желудке под воздействием желудочного сока, затем он продолжается в печени и верхней части тонкого кишечника (рис. 2).

Всасывание эстрогенов происходит в тонкой кишке, откуда они попадают в печень, где подвергаются метаболизации с об-

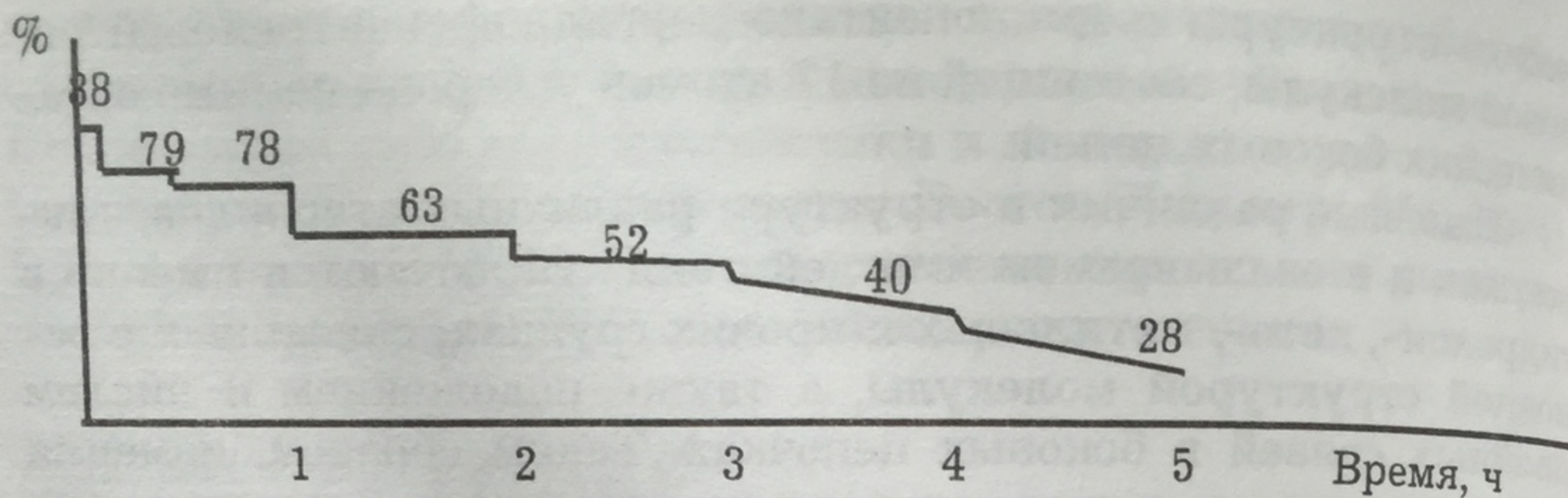


Рис. 2. Средние показатели временного распределения метаболизации прогестагенов в печени

разованием сульфатов и глюкуронидов (эффект первого прохождения). В дальнейшем несвязанные эстрогены попадают в кровоток, а конъюгированные (до 40% этинилэстрадиола) — с желчью обратно в кишечник. В кишечнике с помощью бактериальной флоры, которая отделяет сульфатные и глюкуроновые группы от этинилэстрадиола, происходит вторичное его всасывание.

Прогестагены — производные 19-норэтистерона (линэстренол, норэтистерон, норэтинодрел) при первичном прохождении печени теряют до 40% своей активности, в отличие от гонанов (левоноргестрел, норгестимат и гестоден), на которые практически не влияет обмен веществ в печени. Эти прогестагены сохраняют свою активность в течение 24 часов. Следует отметить, что по своей активности норгестрел почти в 9 раз сильнее прогестерона и в 80 раз сильнее норэтистерона. В то же время левоноргестрел в 10 раз активнее норэтинодрона и этинодиол ацетата.

В дальнейшем около 21% прогестагенов элиминируется в течение недели с мочой, 33% — с желчью и 17% — с фекалиями — конечным продуктом метаболизма является 17-этинил-3-бета, 17-дигидрокси-5(10)-эстрен. Около 3% прогестагенов в процессе метаболизма превращаются в эстрогены.

Так как в состав ОГК входит как эстрогенный, так и прогестагенный компонент, имеет смысл рассмотреть их действие на репродуктивную систему. Известно, что на сегодняшний день эстрогенным компонентом ОГК в подавляющем большинстве случаев является этинилэстрадиол (ЕЕ), являющийся супрессором овуляции. Он подавляет циклическую секрецию люлиберина (гонадотропин-релизинг гормона) в гипоталамической области головного мозга, что в дальнейшем подавляет и секрецию гонадотропного гормона — ФСГ, что приводит к снижению овариальной активности и созревания фолликулов. В результате подобного действия эстрогенов отсутствует и циклический подъем уровня эстрадиола в плазме крови. Как следствие этого, в дальней-

шем не происходит стимуляции пика ЛГ в середине цикла, что совместно с отсутствием зрелых фолликулов и обуславливает подавление процесса овуляции (рис. 3а, б).

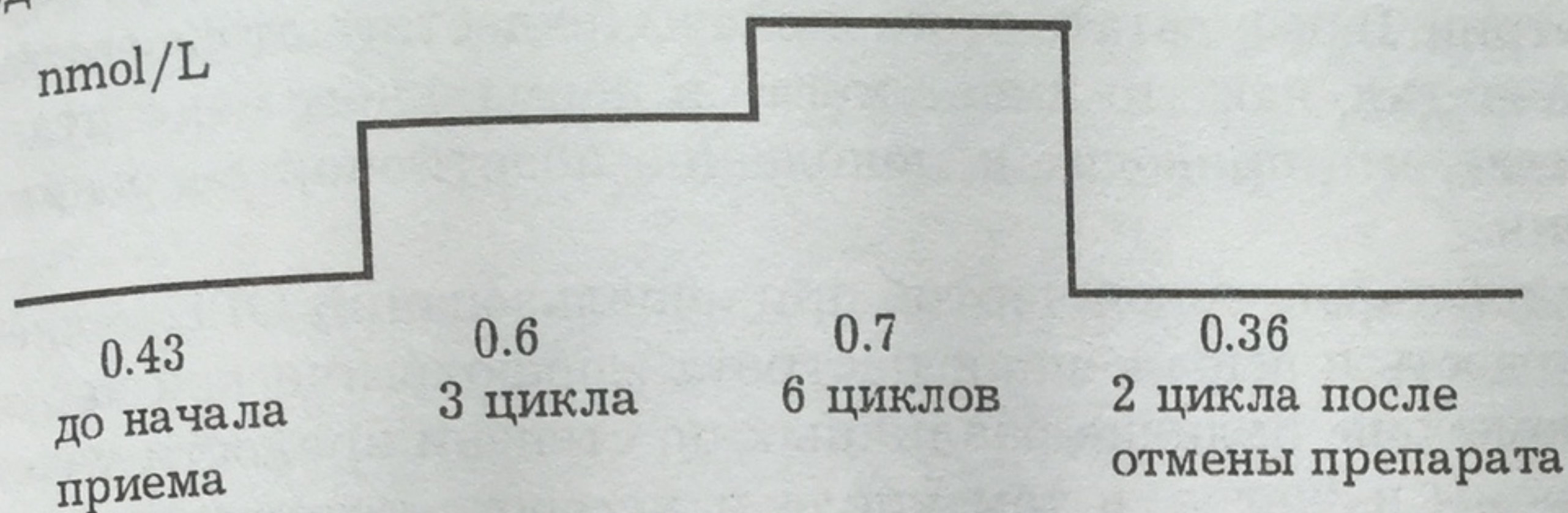


Рис. 3а. Изменение уровней эстрадиола при приеме современных комбинированных ОК

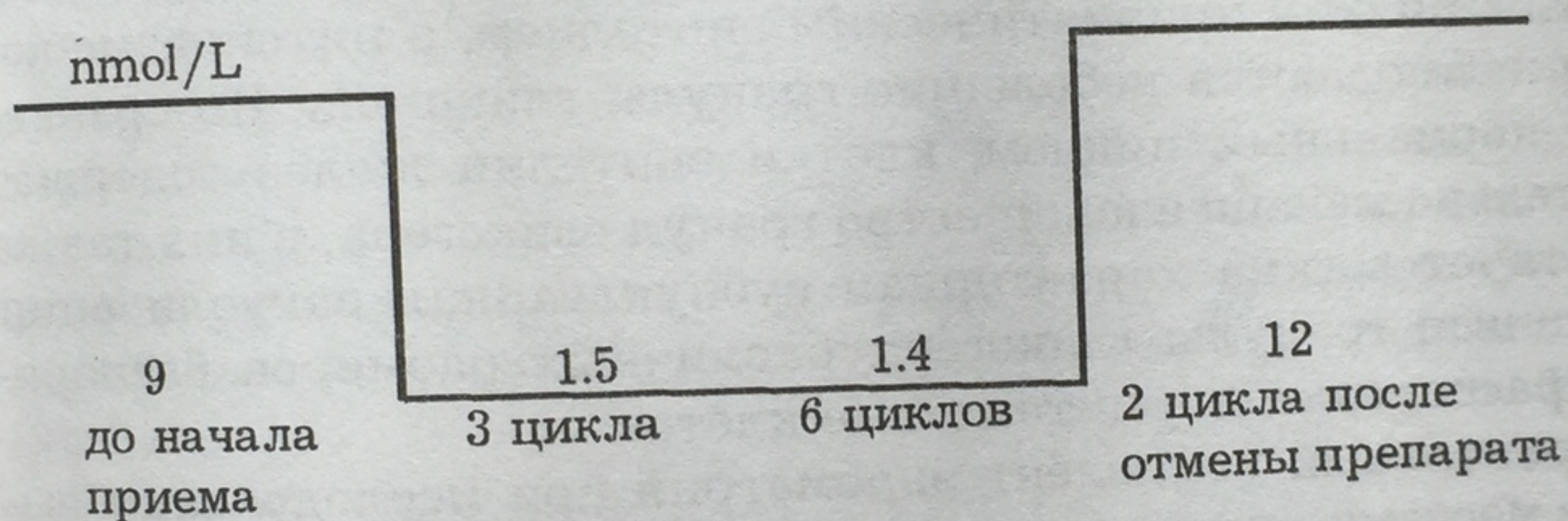


Рис. 3б. Изменение уровней прогестерона при приеме современных комбинированных ОК

При использовании ОК внешний вид яичников сходен с таковым у постменопаузальных женщин — они уменьшены в размерах и содержат много атретических фолликулов. В некоторых случаях в них возникают обратимые фиброзные изменения в виде утолщения белочной оболочки и разрастания соединительной ткани в корковом слое. Также отсутствуют фолликулярные кисты, что является следствием снижения ответной реакции яичников на стимуляцию гонадотропинами. Вследствие снижения под воздействием эстрогенов ОК уровня прогестерона в сыворотке крови в яичниках имеет место и лютеолизис (обратное развитие желтого тела).

В большинстве случаев при применении стероидных комбинаций в эндометрии можно наблюдать весьма характерные морфологические изменения, такие, как укорочение фазы пролиферации с развитием неполноценных желез и стромы, а также

абортивная секреция желез во второй фазе цикла. Эти изменения связаны с применением, помимо эстрогенного компонента, и прогестагенов, которые тормозят пролиферативные процессы в эндометрии. В результате этого железы не достигают своего полного развития, как это имеет место в нормальном менструальном цикле, что приводит к появлению абортивной секреции в эпителии.

Другой характерной чертой при использовании ОГК является очаговость и выраженная пестрота морфологической картины эндометрия, наличие различных по степени зрелости участков стромы и желез, в том числе и не соответствующих дню цикла. Ряд исследователей считает, что это характерно как для фазы пролиферации, так и для фазы секреции.

При световой микроскопии можно обнаружить кистозно расширенные атрофичные железы с индифферентным и интенсивно пролиферирующим эпителием. Одновременно с этим имеются и железы с низким призматическим эпителием, в цитоплазме которого наблюдаются небольшие гранулы гликогена. По сравнению с нормальным циклом, клетки эпителия желез содержат значительно меньшее количество гранул гликогена, в них также отсутствует весьма характерная субнуклеарная вакуолизация. Имеющиеся гранулы гликогена различных размеров беспорядочно расположены в цитоплазме клеток.

Стромальный компонент эндометрия при исследовании выглядит местами отечным и неоднородным по своей структуре, с расположенными компактно клеточными скоплениями. Известно, что при воздействии на эндометрий половых стероидов, входящих в состав ОГК, стромальный компонент всегда преобладает над железистым. В первом также обнаруживается преждевременная децидуальная реакция с накоплением в клетках большого количества гликогена.

Сосудистая сеть эндометрия также подвергается довольно значительным структурным изменениям: обнаруживается почти полное угнетение развития спиральных артерий — вместо них развивается разветвленная сеть капилляров, особенно в поверхностных слоях слизистой матки. Характерной является и пролиферация эндотелия мелких сосудов, а развитие сосудистой системы эндометрия, как правило, совпадает с появлением предецидуальных изменений в клетках стромы.

Вышеописанные изменения приводят к тому, что эндометрий становится малопригодным для имплантации и развития бластоцисты. Под воздействием экзогенных прогестагенов прекращаются и циклические изменения цервикальной слизи —

последняя становится более вязкой и резистентной к пенетрации сперматозоидами из-за снижения уровня сиаловой кислоты. При исследовании слизи обращает на себя внимание отсутствие феномена папоротника и симптома ножниц.

Синтетические прогестагены также способны оказывать влияние на реснитчатый эпителий маточных труб, что снижает выживаемость яйцеклетки и сперматозоидов.

В современных препаратах доза эстрогенного компонента (этинилэстрадиола) не превышает 30—35 мкг, однако, даже еще большее снижение дозы до 20 мкг не оказывает существенного влияния на качество подавления овуляции (снижение уровней ЛГ, прогестерона и Е2).

Синтетические прогестагены не обладают всеми характеристиками натурального прогестерона — они обладают в 80—300 раз большей биологической активностью по сравнению с натуральным прогестероном из-за их меньшей способности к окислению. В больших дозах синтетики способны воздействовать на гипоталамо-гипофизарную систему, оказывая влияние на секрецию гонадотропин-релизинг и ЛГ гормонов. Однако, в современных ОКГ дозы прогестагенных стероидов низки и этого, как правило, не происходит. Небольшие дозы дериватов 19-нортестостерона предотвращают развитие пика ЛГ, подавляют функцию желтого тела яичников и созревание фолликулов. Их воздействие на эндометрий зависит как от дозы, так и от типа прогестагена, а также от длительности его применения. Отмечено, что наибольшим супрессивным эффектом обладает гестоден (Euyong E., Elstein M. Clinical update of a new progestagen-gestoden. Brit. J. Plan., 15 (suppl) 18—22, 1989).

При введении в организм достаточного количества комбинации экзогенных гормонов (эстрогенов и прогестагенов) наблюдаются комплексные изменения, характерные для обоих видов стероидов: в результате обратной связи в гипоталамической области головного мозга подавляется выделение гонадотропин-релизинг гормона, что ведет к снижению уровня секреции передней доли гипофиза ряда гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ). Подобное снижение является причиной задержки созревания фолликулов и выхода яйцеклетки из яичника. Из-за того, что одновременно с этим некоторые эндогенные гормоны продолжают продуцироваться, механизм действия ОКГ является комплексным и имеет несколько уровней воздействия (табл. 6).

При приеме ОКГ можно также наблюдать и уменьшение влагалищной секреции, снижение числа палочек Додерлейна, а также отсутствие циклических цитологических изменений влагалищ-

Таблица 6

Механизмы предотвращения развития беременности при использовании комбинированных ОК

Механизм действия	Выраженность действия
Снижение уровня ФСТ ведет к задержке созревания фолликулов	++++
Снижение уровня ЛГ предотвращает выход яйцеклетки из яичника	++++
Изменения шеечной слизи препятствуют пенетрации сперматозоидов в матку	+++
Секреторные изменения эндометрия с фибробластной инфильтрацией и отеком нарушают процесс nidации и имплантации яйцеклетки	+++
Снижение перистальтической активности маточных труб уменьшает выживаемость яйцеклетки и сперматозоидов	+

ного эпителия. Однако описанные трансформации не влияют на контрацептивную эффективность ОК и могут считаться сопутствующими.

Положительные стороны применения современных низкодозных ОК

Правильное применение гормональных противозачаточных таблеток способно обеспечить как контрацептивные, так и не-контрацептивные преимущества данного метода. Так как современные низкодозные гормональные комбинации обладают гораздо меньшей эффективностью в лечении гинекологических заболеваний, по сравнению с применявшимися ранее более высокодозными препаратами, то они показаны, в основном именно для контрацепции. Тем не менее, как следует из приведенного ниже списка преимуществ этого метода, помимо связанных непосредственно с предупреждением нежеланной беременности, современные ОК могут оказывать и некоторое лечебное действие.

- практически 100% надежность и почти немедленный эффект;
- обратимость метода;
 - достаточная изученность метода;
 - предоставление женщине возможности самостоятельного контроля фертильности;
 - низкая частота развития побочных эффектов;
 - сравнительная простота применения;
 - не требует влагалищного осмотра перед назначением;
 - не влияет на полового партнера и течение полового акта;
 - сравнительная дешевизна (по сравнению с затратами на производство аборта);
 - невозможность отравления из-за передозировки;
 - снижение частоты внематочной беременности;

а также

- снижение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза на 50—70% после 1 года приема;
- предотвращение развития доброкачественных новообразований яичников и матки;

— положительное действие при доброкачественных заболеваниях молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия снижается на 50—75%), за исключением таковых, связанных с анатипическими процессами в выводных протоках;

— снижение частоты развития рака эндометрия и яичников на 50% и 45% соответственно при длительном применении ОГК (риск снижается на 20% в год после 2 лет приема) — более того, это защитное действие сохраняется в течение 7—10 лет после прекращения приема ОГК;

- облегчение симптомов дисменорреи;
- уменьшение предменструального напряжения;
- положительное влияние (до 50% при приеме в течение 1 года) при железодефицитных анемиях за счет уменьшения менструальной кровопотери;

— положительное влияние при эндометриозе — положительный эффект на течение заболевания связан с выраженным децидуальным некрозом гиперплазированного эндометрия. Прием ОГК прерывистыми курсами позволяет существенно улучшить состояние пациенток, страдающих данной патологией;

— снижение риска развития миомы матки на 17% в течение каждых 5 лет приема;

— снижение частоты развития ретенционных образований яичников (до 90% при применении современных гормональных комбинаций);

— положительное влияние при пептической язве желудка,

язве 12-типерстной кишки, ревматоидном артрите, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре;

— терапевтическое воздействие на кожу при акне, гирсутизме и себорее (при приеме препаратов третьего поколения);

— сохранение более высокой плотности костной ткани у применявших ОГК в последней декаде детородного возраста.

В качестве примера положительного действия современных низкодозных препаратов можно привести данные, доложенные группой исследователей на 2-м Конгрессе европейского общества контрацепции в Афинах (1992 г.) и XIV конгрессе Международной федерации акушеров-гинекологов в 1993 г. (Prilepskaya V.N., Kulakov V.I. et al, Contraceptive efficacy, tolerance and curative effect of Marvelon, 2nd Congress ESC, 1992) (табл. 7).

Таблица 7

Влияние низкодозных препаратов третьего поколения на менструальный цикл и другие состояния по сравнению с частотой их развития до приема ОГК (по Speroff L., 1993)

Патологическое состояние	Процент страдавших до начала приема ОГК	Улучшение состояния, %
межменструальные кровотечения	18	83.8
аменоррея	18	96.5
предменструальное напряжение	57	58.6
акне	29	66.8
гипертрихоз	6	72.4
потеря либидо	18	62.5
нагрубание молочных желез	37	61.5
депрессия	33	60.1
головные боли	33	47.3
раздражительность	42	55
тошнота	11	78.9

Известно, что одной из основных причин женского бесплодия являются воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингоофориты, эндометриты, пельвиоперитониты и проч.). Важным указанным выше неконтрацептивным преимуществом применения ОГК можно назвать снижение частоты развития перечисленных заболеваний при приеме противозачаточных таблеток. Это может быть объяснено снижением количества теряемой менструальной крови, которая является идеальным субстра-

том для размножения болезнетворных микроорганизмов, а также меньшей дилатацией цервикального канала при менструации вследствие указанного уменьшения кровопотери. Наблюдаемое при приеме ОГК снижение интенсивности маточных сокращений и перистальтической активности маточных труб снижает вероятность развития восходящей инфекции от цервикального канала до области яйцеводов. Вне менструации прогестагенный компонент ОГК оказывает специфическое воздействие на консистенцию цервикальной слизи, делая ее труднопроходимой не только для сперматозоидов, но и для патогенных возбудителей.

Недостатки приема ОГК

- возможность ошибок при приеме;
- требует квалифицированного консультирования при назначении;
- требует ежедневного приема;
- эффективность снижается при приеме ряда лекарственных средств;
- не защищает от заболеваний, передающихся половым путем;
- относительно дорогостоящий метод;
- возможна задержка возврата фертильности (в 1—2% случаев);
- возможно развитие серьезных осложнений и побочных эффектов;
- повышается частота развития воспалительных заболеваний шейки матки.

Последнее, как правило, чаще всего обусловлено наличием и субклиническим течением хламидийной инфекции, в частности Chlam. Trachomatis, рост числа которой отмечается в последние годы (Материалы МФПС. Сообщение о стероидной оральной контрацепции. ПС. № 2, стр. 4—6, 1993, Блюменталь П., Макинтош Н., Краткое руководство по репродуктивному здоровью и контрацепции, Балтимор, 1995).

Надежность ОГК

Известно, что для оценки любого метода контрацепции — от натуральных методов до стерилизации — необходимыми и обязательными критериями являются их надежность, безопасность и приемлемость. Надежность (т.е. способность предотвращения нежеланной беременности) в этом ряду стоит на первом месте, т.к. именно она определяет цель и эффективность применяемого метода. Теоретически, если прием ОГК осуществляется регулярно и в правильной дозировке, препарат нормально аб-

сорбируется, на его метаболизм не влияют различные факторы (рвота, диаррея, другие лекарства), то этот метод должен обладать 100% надежностью, однако, на практике, как правило, этого не происходит. Как правило, эффективность снижает вероятность субъективных ошибок при приеме, а также масса других факторов, о которых речь пойдет ниже. Поэтому даже самые современные и совершенные методы контрацепции не обладают абсолютной надежностью.

В 1939 году гинеколог Перль (Pearl) предложил индекс для численного выражения фертильности:

$$\text{Pearl Index} = \frac{\text{число зачатий} \times 1200}{\text{число месяцев наблюдения}}$$

Этот показатель отражает число беременностей у 100 женщин в течение года без применения контрацептивов. В России это показатель в среднем равен 67—82. Индекс Перля широко применяется и для оценки надежности метода контрацепции — чем ниже этот показатель, тем более надежен метод. В табл. 8 приведены показатели индекса Перля различных методов контрацепции.

Таблица 8

Индекс Перля (100 женщин/лет)

Метод	
<ul style="list-style-type: none"> { стерилизация женская мужская { комбинированные ОК { чистые прогестины { ВМС 	0,05—0,4
барьерные методы	0,5—1,2
спермициды	4—19
прерванный половой акт	7,8—27
натуральные методы	12—38
(Огино-Кнауца и др.)	14—38,5

Из приведенных данных очевидно, что даже такой эффективный метод, как стерилизация не обладает 100% надежностью. В чем же причина развития беременностей при применении и таких, казалось бы, совершенных методов контрацепции, как ОК? Как правило, это ошибки в порядке приема препаратов — пропущенные, «забытые» таблетки, появление рвоты или диар-

реи, а также другие состояния, которые будут рассмотрены отдельно. Таким образом, на величину индекса Перля влияют как объективные факторы (несовершенство составляющих ОГК компонентов, их недостаточное сбалансирование, недостаточное количество для гарантированного 100% подавления овуляции и проч.), так и субъективные, связанные с ошибками пациентки (пропуск приема и др.). Подсчитано, что, к примеру подростки при применении ОГК пропускают, в среднем, до 3 таблеток в месяц, а по крайней мере 20% женщин ежемесячно однажды пропускают прием препарата. В табл. 9 приведены индексы Перля наиболее часто встречающихся в нашей стране комбинаций ОГК.

Таблица 9

Индекс Перля для ОГК

Состав ОГК	Объективные факторы	Субъективные факторы	Общий индекс Перля
Трехфазн. EE/LNG	1	3	0.34
30EE/150LNG	0	1	0.31
30 EE/75 GSD	0	1	0.28
35EE/250NGM	0	1	0.18
30EE/150GSG	0	1	0.05

EE — этинилэстрадиол, LNG — левоноргестрел, NGM — норгестимат, DSG — дезогестрел, GSD — гестоден.

Все численные показатели указаны в микрограммах.

Из приведенных в таблице 9 данных следует, что современные низкодозные ОГК обладают весьма низким индексом Перля, т.е. они весьма надежны.

По данным американских ученых, из-за ошибок приема, неадекватной оценки врачом социальных, культурных и психологических особенностей пациенток, в первый год приема индекс Перля может возрасти до 6,2 на 100 женщин/лет.

Различия в величине показателя надежности между монофазными и трехфазными препаратами могут объясняться большей вероятностью ошибок при приеме последних, что связано с более сложным порядком приема трехфазных препаратов, а также с меньшим количеством содержащегося в них прогестагена, что снижает вероятность гарантированного 100% подавления овуляции. Тем не менее, при правильно подобранной дозе гормонов и регулярном следовании рекомендациям врача по порядку их

приема, показатели свидетельствуют о том, что на сегодняшний день ОГК являются самым надежным из обратимых методов предохранения от нежеланной беременности.

Безопасность ОГК

Как уже упоминалось выше, одним из важных требуемых для ОГК показателей является безопасность — под безопасностью ОГК подразумевается степень их влияния на ряд органов и систем организма. Каковы же эти наиболее важные органы и системы? Их можно перечислить в следующем порядке:

- липидный метаболизм;
- углеводный метаболизм;
- система гемостаза;
- система регуляции артериального давления.

Пристального внимания для оценки безопасности препарата заслуживают сосудисто-циркуляторная система, минеральный обмен, иммунная и центральная нервная системы и ряд других.

Отмечено, что у женщин, принимающих ОГК, наблюдаются изменения в плазме крови таких функциональных показателей активности щитовидной железы, как протеиносвязывающий иодин (РВІ), а также глобулина, связывающего тироксин (ТВГ), что объясняется воздействием эстрогенного компонента ОГК. Однако, даже при длительном приеме современных низкодозных комбинаций не отмечено появления симптомов гипо- или гипертиреоза.

В первые 2—3 месяца приема ОГК возможны изменения в сторону повышения плазменного уровня гормонов коры надпочечников, но спустя 4—5 месяцев после начала приема восстанавливается их исходный уровень. Проспективные клинические исследования, посвященные влиянию ОГК на функцию коры надпочечников, позволяют сделать заключение о практическом отсутствии такового влияния при длительном приеме современных ОГК (Seregly G., Contraception, p. 173, 1987).

Изменения углеводного метаболизма при приеме ОГК имеют весьма важное значение. В литературе также можно встретить указания на изменение при приеме ОГК таких биохимических показателей углеводного метаболизма, как гиперглицидемия, гиперпирувемия, гиперинсулинизм, увеличение уровней меди, цинка и железа в сыворотке крови, а также повышение способности сыворотки крови связывать железо и др. Известно, что прием эстрогенов, входящих в состав стероидных противозачаточных комбинаций повышает уровень глюкозы и, соответственно, инсулина в крови и снижает толерантность к

ней, что, в ряде случаев может привести к резистентности к инсулину — фактору высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Многочисленные исследования, проведенные отечественными и зарубежными авторами продемонстрировали, что при назначении ОГК, содержащих менее 35 мкг ЕЕ, практическое отсутствие изменений сахарной кривой: отмечено кратковременное и статистически недостоверное повышение уровня глюкозы крови в течение первого часа на 3-м и 7-м циклах приема препарата. Однако, уже через 2 часа уровень глюкозы крови практически не отличался от изначального (Becker H. Supportive European data... 1990) (рис. 4).

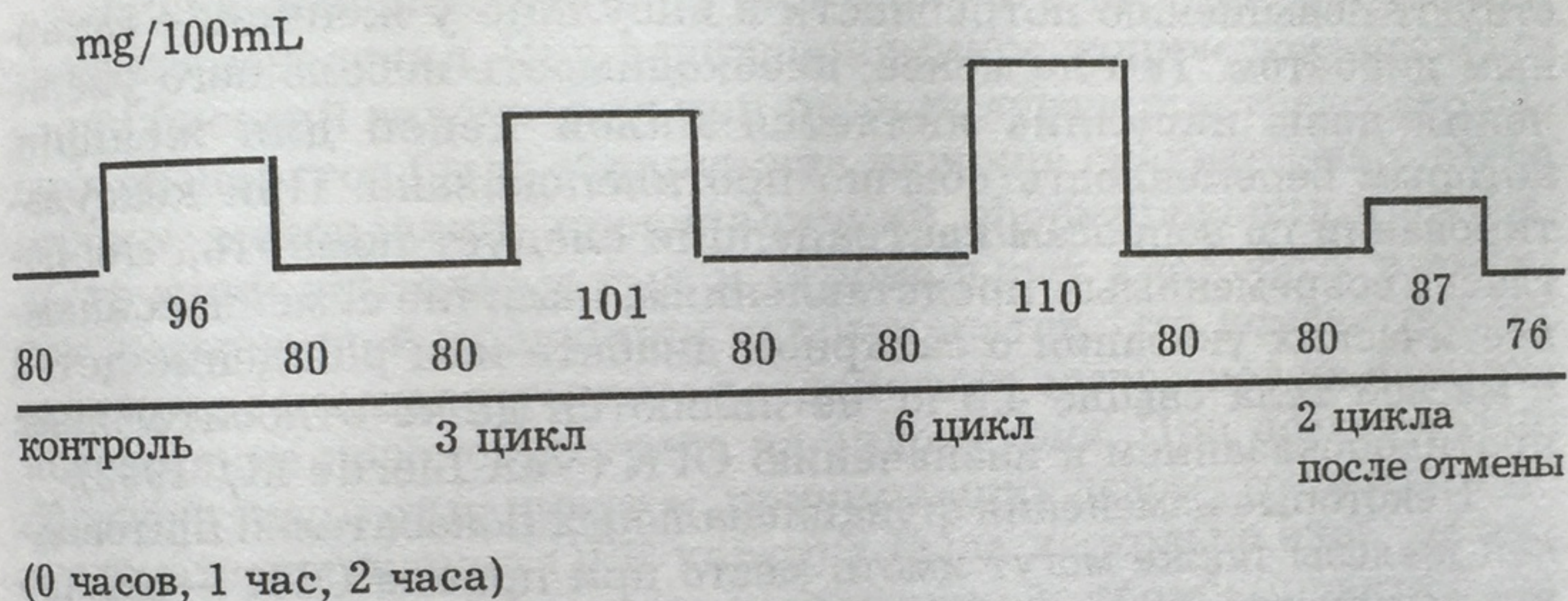


Рис. 4. Изменения уровней глюкозы при назначении современных низкодозных ОГК

Из приведенных данных очевидно, что несмотря на некоторое увеличение общего уровня глюкозы крови при приеме ОГК, метаболический ее профиль не изменяется, демонстрируя обычную сахарную кривую. Практическое значение этого состоит в том, что сегодня сахарный диабет, который до недавнего времени являлся абсолютным противопоказанием к назначению ОГК, на основании данных о практическом отсутствии влияния современных низкодозных препаратов на углеводный метаболизм, может быть переведен из разряда абсолютных в разряд относительных противопоказаний.

В противоположность эстрогенам, прогестагены повышают толерантность к глюкозе, причем степень этого повышения зависит и от типа гестагена, и от его дозы — наибольшее увеличение приходится на долю стероидов с повышенной андрогеничностью — например, дериватов нандролон, в частности, на медроксипрогестерона ацетат. Подобные комбинации в ряде случаев способны провоцировать клиническое развитие ранее латентно протекавшего сахарного диабета, что в два раза увеличивает риск инфаркта миокарда (Kannel W.B. Lipids, Diabetis

and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. Am. Heart J., 1992, 110: 1100-07). Препараты, содержащие гестагены третьего поколения, обладают минимальным (по мнению некоторых авторов не обладают вовсе) влиянием на углеводный обмен, т.е. на уровне глюкозы крови, инсулина, гемоглобина A1C. В ряде публикаций было изложено, что лишь у 2% пациенток после 6 циклов приема современных низкодозных ОК уровень глюкозы крови превышал исходный уровень в 100 mg/dL (Lippman J. 2nd Congress). Более того, у женщин с предшествующими нарушениями данного показателя, толерантность нормализовывалась после 6 циклов приема современных ОК. Однако следует учитывать и то, что эти препараты способствуют повышению потребности в инсулине у женщин с сахарным диабетом. Тем не менее, необходимость небольшого увеличения дозы инсулина является малой ценой для женщин, которым беременность обычно противопоказана. При консультировании по вопросам контрацепции следует помнить, что, согласно современным представлениям, наличие семейных анамнестических указаний о сахарном диабете или рождение детей с массой тела свыше 4,5 кг не являются даже относительным противопоказанием к назначению ОК (Van Lierde M/ 1992).

Некоторые изменения функциональных показателей щитовидной железы также могут иметь место при приеме ОК — обычно это повышение уровней йодосвязывающего протеина (РВІ) и тироксинсвязывающего глобулина в плазме крови — последнее напрямую связано с действием эстрогенного компонента ОК. Тем не менее, не существует доказательств развития гипо- или гипертиреоза при использовании данного метода контрацепции.

Как уже указывалось выше, важным в оценке степени безопасности ОК является и определение изменений величины артериального давления. Известно, что в течение первых 3 месяцев приема возможно увеличение концентрации альдостерона в плазме крови и отдельные случаи повышения артериального давления за счет активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Однако, в дальнейшем, уровень альдостерона нормализуется и при приеме низкодозных препаратов, особенно третьего поколения, величина АД практически не изменяется, что позволило перевести гипертонию 1 ст. из разряда абсолютных противопоказаний к приему ОК в разряд относительных.

Отмечено, что у 4—5% женщин ОК первого и второго поколений вызывали повышение АД при изначально нормальных его показателях и способствовали некоторому его увеличению у 9—16% женщин с предшествующей гипертонией. Однако, это влияние весьма зависело от расы, типа питания, возраста, семейного анамнеза, курения и длительности приема ОК. Некоторые

из гестагенов третьего поколения из-за антиминералокортикоидного действия не обладают подобным эффектом и могут снижать риск развития артериальной гипертензии. При наблюдении за женщиной в течение первых трех месяцев приема ОГК, в адаптационную фазу, можно выявить пациенток с подобной склонностью к гипертензивным эпизодам и вовремя сменить им метод контрацепции, тем более, что данная склонность всегда является обратимой.

Интересные находки были обнаружены при исследовании влияния ОГК на структуру эндометрия при приеме низкодозных ОГК. В исследовании, проведенном в 1990 году Н. Becker сравнивалось вышеуказанное влияние моно- и трехфазных препаратов, содержащих левоноргестрел и ряд комбинаций с прогестагенами третьего поколения. При электронномикроскопическом исследовании биопсий эндометрия при приеме левоноргестрелсодержащих препаратов было обнаружено наличие значительного отека стромы, метоплазии, кровоизлияний, формирования тромбов, деструкции эпителиальных и стромальных клеточных элементов, повышенной продукции карбогидратов. Это демонстрирует отсутствие компенсаторного воздействия эстрогенов на негативное влияние левоноргестрела на эндометрий. При исследовании образцов ткани от пациенток, принимавших дезогестрел- или норгестиматсодержащие ОГК картина была несколько иной: незначительный отек стромы, кровоизлияния и тромбы практически отсутствовали, а формирования микрополипов не отмечалось.

Секреторная трансформация эндометрии не нарушалась, отсутствовали поверхностные повреждения и дефекты формирования микрососудов (Rabe T., Leppeien G. et al. Light and electron microscopic changes in the endometrium caused by administration of NGM-contained oral contraceptive., Geb. Fra. 1986, 46: 883-891). Гистохимический анализ подтвердил наличие минимальных повреждений клеточных секреторных элементов и коллагеновых фибрилл стромы. Также в поле зрения отсутствовали атрофически измененные эндометриальные железы. Вышеизложенное демонстрирует уникальный клинический эффект препаратов, содержащих прогестагены третьего поколения на эндометрий, он может служить объяснением низкой частоты развития аменореи при приеме данных гормональных комбинаций.

Возможны при приеме ОГК:

- гипертриглицеридемия;
- повышение секреции гормона роста;
- увеличение уровней плазменной меди, цинка и железа, а также железосвязывающей способности плазмы;
- повышение уровней макроглобулинов, трансферрина, альбумина и иммуноглобулинов.

Осложнения при приеме ОК

Уже спустя несколько лет после появления ОК на мировом рынке лекарственных препаратов стали накапливаться данные и о негативном их воздействии на различные органы и системы — уже к концу 1962 года было доложено 118 случаев развития тромботических осложнений, однако, из-за отсутствия достаточной статистической базы, тогда не проводилась параллель между развитием венозного тромбоза и приемом ОК.

В табл. 10 представлен хронологический порядок появления сообщений о наиболее значимых осложнениях, связанных с приемом ОК (по Hammerstein J.).

Таблица 10

Осложнения ОК

Осложнение	Первые эпидемиологические сообщения, год
нарушения системы гемостаза	1964
эссенциальная гипертензия	1967
инсульт головного мозга	1968
венозная тромбоэмболия	1969
заболевания желчного пузыря	1973
аденома печени	1973
ишемическая болезнь сердца	1975
субарахноидальные кровоизлияния	1977

Наиболее серьезными осложнениями при приеме ОК принято считать развитие нарушений циркуляторной и коагуляционной систем организма (венозный тромбоз и тромбоэмболия, субарахноидальные кровоизлияния, инфаркт миокарда и т.д.), а также поражение печени (аденома). Спустя 4 года после начала широкого применения ОК были опубликованы данные исследований об изменении уровней коагуляционных факторов при назначении прогестагенов. Эти изменения включали в себя подъем уровня протромбина плазмы крови, проконвертина (фактор VII), действующего в префазе коагуляции антигемофильного глобулина (фактор VIII), а также факторов Кристмаса и Стюарт-Провера (IX и X соответственно). Проведенные в Великобритании мультицентрные исследования показали статистически достоверную зависимость частоты развития венозного тромбоза, пульмональной тромбоэмболии, церебрального и коронарного тромбозов от приема ОК (Vessey M.P., Doll R. et al/

на мировом
ся данные
и систе-
гучаев раз-
отсутствия
ась парал-
м ОГК.
появления
ных с при-

Brit. Med. J.N 1, p. 1758, 1979). Сходные результаты были полу-
чены и в США, а в ФРГ еще в 1976 году были опубликованы
данные о том, что риск развития церебральной ишемии и ин-
сульта у женщин, принимающих ОГК в 9 раз выше такового у
женщин, не применяющих гормональных препаратов. Было до-
казано, что основную роль в развитии подобных осложнений
играет количественный фактор входящих в состав ОГК эстроге-
нов. Причем количество этих осложнений снижалось одновре-
менно со снижением дозы эстрогенов со 150 мкг этинилэстради-
ола или местранола до 50 мкг. Дальнейшее снижение дозы эс-
трогенного компонента до принятых сегодня 30—35 мкг свело
риск развития тромботических осложнений до минимума. Пока-
зано, что риск смерти от вышеназванной причины при приеме
ОГК существенно зависит и от возраста пациентки: так, если в
возрасте 15—25 лет этот риск оценивается в 1,3, то у 35-летних
он уже равен 6,9, а в 40—44 года составляет 24,5 (Tietze C. Con-
dom as a contraceptive-NY. National Committee on Maternal He-
alth, 1976). Интересной находкой явился также и тот факт, что
женщины с I(0) группой крови имеют в три раза больше шансов
избежать тромботических осложнений при приеме ОГК, чем
пациентки с другими группами.

Таким образом, риск развития тромботических осложнений
при приеме ОГК зависит, в первую очередь, от дозы входящих в
их состав гормонов (в основном эстрогенов), а также от наличия
других факторов риска (курение в возрасте старше 35 лет, ги-
перлипидемия, повышение артериального давления и т.д.).

Негативная роль тестостерона в развитии сердечно-сосудис-
тых заболеваний и высоком уровне связанной с ними смертнос-
ти впервые была описана в 1948 г. Hamilton. Позже были приве-
дены доказательства того, что повышение уровней тестостерона
может явиться причиной т. н. «внезапной смерти», в то время,
как назначение невысоких доз эстрогенов (эстрадиола валериа-
та) оказывает антитромботическое и сосудопротективное дейст-
вие. Многочисленными эпидемиологическими исследованиями
была доказана связь между приемом противозачаточных препа-
ратов и повышенным риском тромбоэмболических осложнений.
Однако, следует помнить, что любое эпидемиологическое иссле-
дование в состоянии установить лишь связь между двумя собы-
тиями, но не прямую причинную зависимость.

Понятие «сердечно-сосудистые осложнения» при приеме ОГК
включает в себя довольно широкий спектр заболеваний сердца
и сосудов — тем не менее, многие авторы включают «тромбо-
эмболические осложнения» в эту подгруппу (Mammen E.F. Sex
steroids and cardiovascular system. Springer-Verlag, p. 65—68,

1992). Как правило, описанные у пациенток, принимавших ОГК, тромбоэмболические осложнения включают в себя венозный тромбоз, осложненный легочной тромбоэмболией или без таковой, острый инфаркт миокарда или цереброваскулярные поражения (инсульт или субарахноидальные кровоизлияния).

С начала 80-х годов начались кардинальные изменения в составе ОГК — снижение дозы эстрогенов сначала до 50, а затем и до 30—35 мкг, появление нового поколения прогестагенов (норгестимат, гестоден, дезогестрел). Одновременно с этим началось и значимое уменьшение случаев сердечно-сосудистых поражений, особенно тромбоэмболии легочной артерии у женщин, использовавших ОГК. Для этих новых комбинаций ОГК риск развития острого инфаркта миокарда варьирует от 1,1 до 1,3 — многие авторы вообще перестали считать этот риск повышенным (за исключением курящих женщин старше 35 лет). Также снизился и риск цереброваскулярных поражений, которые стали протекать в виде субарахноидальных кровоизлияний.

До настоящего времени сложной остается своевременная клиническая диагностика венозного тромбоза или легочной тромбоэмболии — в силу своей неспецифичности, только около 1% всех венозных тромбозов диагностируются на ранней стадии своего развития. Поэтому обычно обнаруживается связь между приемом ОГК и фатальными тромбоэмболическими осложнениями.

До недавнего времени считалось, что при приеме ОГК третьего поколения риск развития как артериальных, так и венозных тромботических осложнений исключительно низкий даже по сравнению со стероидными комбинациями предыдущих поколений. Исключение составляли курящие женщины старше 35 лет. Было определено, что использование низкодозных ОГК имеет лишь весьма короткое повышение риска сосудистых осложнений (особенно инфаркта миокарда), объясняемое потенциальным прогрессированием атеросклеротических изменений сосудистых стенок. Таким образом, основной причиной развития тромботических осложнений считалась повышенная доза эстрогенного компонента ОГК.

В 1988 году появились данные о том, что доза эстрогенов не является единственным определяющим повышенный риск венозного тромбоза и сердечно-сосудистых осложнений фактором — определенную роль может играть и прогестаген (Meade T.W., Risks and mechanisms cardiovascular events in users of oral contraceptives. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 158: 1646-1652, 1988). Эти данные включали в себя выводы о том, что если эстрогены вызывают повышение коагуляции, то гестагены способны неблагоприятно воздействовать на метаболизм липидов.

Следует упомянуть и о том, что по данным проведенного во Франции в 1995 году опроса было отмечено, что 68—90% врачей, рекомендовавших ОГК, содержащие гестоден и дезогестрел, делали это пациенткам с наличествующими факторами риска тромбоэмболических осложнений. Подобный подход обуславливался снижением настороженности среди врачей, вызванной длительным и эффективным применением упомянутых ОГК.

Появившиеся в 1995 году данные некоторых эпидемиологических исследований были обращены к роли прогестагенов во влиянии на риск сосудистых осложнений у женщин, применяющих оральные контрацептивы. Обобщенная точка зрения на этот вопрос изложена в выводах исследовательской группы ВОЗ, сделанных на заседании в ноябре 1997 года. В приведенных ниже выводах содержится осторожная и, можно сказать, противоречивая оценка, отражающая жаркие споры ученых по этому вопросу. Хотя в выводах отмечается, что прием ОГК с прогестагенами третьего поколения может быть связан с несколько более высоким риском венозного тромбоза, так же отмечается, что употребление ОГК практически не создает дополнительной угрозы для некурящих женщин и тех, кто не подвергается воздействию других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ВОЗ, 1997, цит. по W.O./Spitzer Lancet, 1997, Vol. 350, 1567-8). Последние исследования не подтвердили первоначальное мнение о якобы более высоком риске венозного тромбоза для прогестагенов 3-го поколения (Suisse S. и другие 1997).

Выводы

- Число лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и смертность от них среди женщин репродуктивного возраста очень низки. В этом же плане употребление оральных контрацептивов практически не создает дополнительной угрозы для некурящих женщин и тех, кто не подвергается воздействию других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В этой группе женщин, пользующихся оральными контрацептивами, степень риска возникновения инфаркта миокарда не повышается независимо от возраста. Имеющиеся данные исключают вывод о том, что риск развития инфаркта миокарда связан с типом прогестагена в комбинированных оральных контрацептивах.
- Среди некурящих женщин, не страдающих гипертонией, относительный риск возникновения ишемии и инсульта, сопутствующий применению оральных контрацептивов, в полтора раза выше, чем среди женщин, не пользующихся ими.
- Среди не страдающих гипертонией некурящих женщин в возрасте до 35 лет вероятность заболевания инсультом не возросла;

применение оральных контрацептивов повышает степень вероятности инсульта с возрастом.

- Среди женщин, пользующихся противозачаточными таблетками, риск заболеть ВТЭ невысок, но все же он в 3—6 раз выше, чем у тех, кто ими не пользуется. Степень риска является наивысшей в первый год применения оральных контрацептивов и остается высокой после прекращения их применения. Прием препаратов, содержащих гестоден и дезогестрел, вероятно, связан с несколько более высокой степенью риска заболеть ВТЭ, чем прием таблеток, содержащих левоноргестрел.

ОГК и гемостаз

Эпидемиологическая связь между ОГК, особенно ранних поколений и тромбоэмболическими поражениями была подтверждена многочисленными клиническими и экспериментальными работами, посвященными влиянию последних на систему гемостаза.

На сегодняшний день выяснена природа артериальных повреждений — она связана с образованием кровяных агрегаций в результате повреждения стенки сосуда. Более частой причиной тромбоэмболических поражений является, бесспорно, атеросклероз. Тромбоз вен, особенно нижних конечностей, где чаще имеется замедление кровотока, в основном связан с нарушениями в системе гемостаза, хотя склеротические бляшки также играют определенную роль в его развитии. В литературе имеются указания на различные факторы, определяющие гиперкоагуляцию, которые могут участвовать в развитии как артериального, так и венозного тромбозов. Например, снижение уровней антитромбина III может быть одной из причин развития как венозного, так и артериального тромбоза. Тем не менее, известно, что артериальный тромбоз чрезвычайно редок у пациенток с конгенитальным дефицитом антитромбина III (Sas G., Clinical significance and laboratory diagnosis of antithrombin III deficiencies, *The Biology of Antithrombins*, CRC Press, Boca Ration, pp. 33—38, 1990). Таким образом, действие эстрогенов и гестагенов должно быть основано на воздействии, как на эндотелий или формирование сосудистых бляшек, так и на систему коагуляции в целом для объяснения возможной причины развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме ОГК. Однако было доказано, что прямая роль ОГК в формировании атеросклеротических бляшек весьма мала. (Hoppe G. The clinical relevance of oral contraceptive pill-induced plasma lipid changes, *Am. J. Obst. Gynecol.*, 163: 338—391, 1990). Еще в 70-х годах было показано, что в крайне редких случаях экзогенное введение эстрогенов способно вызвать пролиферацию эндотелия без образования тромбов,

однако из-за единичности подобных наблюдений теория прямого действия половых стероидов была отвергнута. Позже была определена весьма существенная роль клеток эндотелия сосудов в местной регуляции гемостаза. На сегодняшний день известно, что поверхность неповрежденного сосудистого эпителия имеет антикоагуляционный потенциал, обусловленный наличием тромбомодулина или гепариноподобных молекул. При повреждении антикоагуляционный потенциал эпителия меняется на прокоагуляционный с высвобождением ряда тканевых факторов, возможно влияющих на белки межклеточного пространства, которые играют роль в клеточной адгезии и формировании тромбов. На сегодняшний день вопрос — каково влияние эстрогенов или гестагенов (в том числе ряда таковых третьего поколения) на данный механизм регуляции гемостаза — остается недостаточно выясненным и требует дальнейшего изучения.

Как известно, гемостаз состоит из двух взаимоуравновешивающих друг друга компонентов — это свертывающая система, способствующая образованию фибрина и фибринолитическая система, растворяющая этот фибрин. Прием гормональных противозачаточных таблеток повышает активность свертывающей системы, но это повышение зависит от дозы гормонов. Рассмотрим влияние ОГК на обе эти системы.

Свертывающая система крови в основном действует путем активации перехода протромбина в тромбин с одновременным превращением фибриногена в фибрин. Активаторами подобного перехода служат ряд ставших энзимами проэнзимов (протромбин, факторы X, IX, VII, XI, XII и прекалликреин), а также кофакторы, регулирующие ферментную специфичность (факторы V, VIII, тканевой фактор, высокомолекулярный кининоген). В противовес этим изменениям одновременно включаются два ингибирующих фактора — ингибитор протеиназы анти-тромбин III и белков C и S. Нарушение этого механизма на каком-либо этапе ведет к развитию про- или антикоагуляционного патологического состояния, что подтверждается повышением риска тромбоза у пациенток с врожденным дефицитом данных факторов (Mammen E.F., Fujii Y., Hypercoagulable states, Lab. Med., 20: 611-616, 1989).

Еще в начале 70-х годов было описано снижение уровня анти-тромбина III у женщин, принимавших ОГК, однако, в дальнейшем было доказано, что этот уровень даже при длительном приеме половых стероидов редко достигает 60% от нормы (Mammen E.F., Oral contraceptives and blood coagulation: a critical review, Am. J. Obst. Gynecol. 142: 781-790, 1982). С появлением в арсенале врача новых низкодозных ОГК эти изменения и вовсе стали исключительно редки (рис. 5).

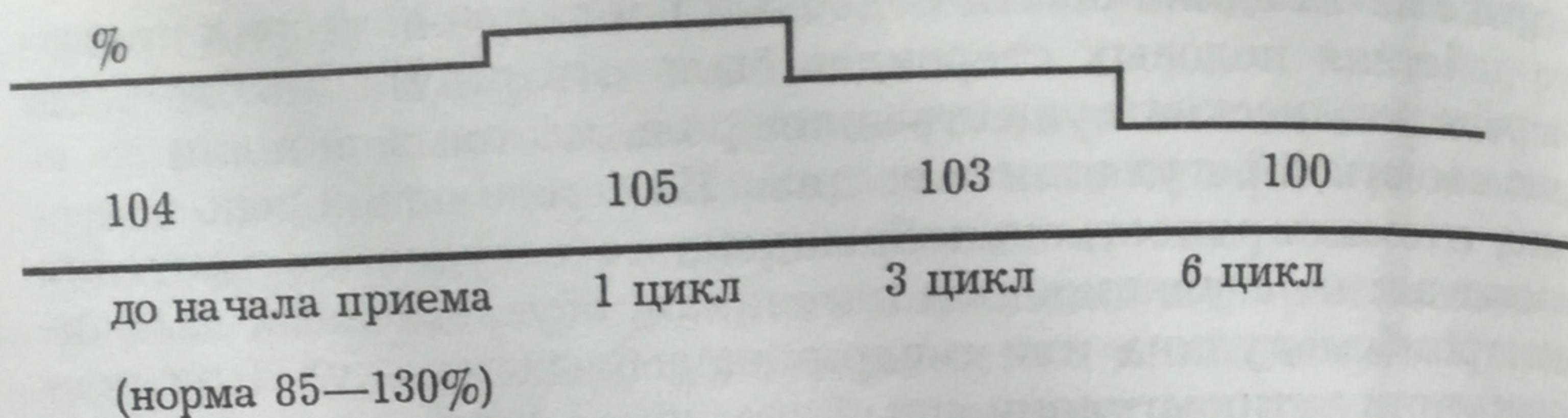


Рис. 5. Изменения уровней антитромбина III при приеме 35 мкг ЕЕ/150 мкг NGM (по Becker H., 1990)

Таким образом, минимальные изменения уровней антитромбина III и свободного протеина S (до 10% и 20% соответственно), а также отсутствие значимых изменений фибринопептида А (наиболее информативного маркера коагуляционной активности) при приеме препаратов третьего поколения не вызывает увеличения риска тромбоза — не обнаружено существенных различий во влиянии на факторы гемостаза между последними (Jespersen J., Petersen K.R., et al. Effect of new oral contraceptives on the inhibition of coagulation and fibrinolysis in relation with dosage and type of steroid., Am. J. Obst. Gynecol., 136: 396-403, 1990).

Фибринолитическая система является второй составной частью гемостатического баланса организма, в которой плазминоген превращается в плазмин. Одним из основных активаторов этого процесса является энзим клеток эндотелия — активатор тканевого плазминогена (Т-РА). Рядом исследователей было обнаружено, что снижение уровней плазминогена Т-РА и повышение такового ингибитора активатора плазминогена (РАI) обуславливает увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений при приеме ОК (Linjen H.R., Collen D., Congenital and aquired deficiencies of components of the fibrinolytic system and their reation to bleeding and thrombosis., Fibrinolysis., 3: 67-77, 1989). Такая активность может быть проконтролирована путем измерения количества конечного субстрата гемостатического процесса — продуктов деградации фибрина (FbDPs). В работах, в которых это количество было определено, был сделан вывод о том, что у женщин, принимавших высокодозные ОК (50 и более мкг ЕЕ), уровень FbDPs повышался более, чем на 100%, что подтверждало заявление о зависимости риска развития тромбоэмболических осложнений от дозы гормонов в ОК (Winkler U.H. Haemostatic activity induced by gestodene and norgestimate containing low-dose oral contraceptives. Hightlights of XIV FIGO world congress., Montreal. p. 10—16, 1994).

Таким образом, исследования последних лет не дают основания предположить, что прием ОК обуславливает активацию

лишь свертывающей системы. Однако, такая активация в большей степени имеет место при назначении препаратов, содержащих 50 мкг ЕЕ. В то же время не имеется достаточных объяснений эпидемиологической связи между их приемом и увеличением числа тромбоэмболических поражений, даже при использовании новейших низкодозных комбинаций. Одним из предположений может служить нераспознанный врачом дефект системы гемостаза, например врожденный дефицит антитромбина III и протеинов С и S, который можно было бы предположить при тщательном сборе анамнеза, особенно семейной его части. В рекомендациях Европейского общества контрацепции также дан совет для минимизации риска тромбоэмболических осложнений назначать только низкодозные современные противозачаточные препараты, а также отменять прием этих комбинаций перед предстоящими оперативными вмешательствами.

Сосудистые осложнения

Они, как правило, связываются с изменениями липидного обмена. Ряд гестагенов, особенно производных 19-нортестостерона, повышают содержание в сыворотке крови фракции липопротеинов низкой плотности (ЛНП) при одновременном снижении фракции липопротеинов высокой плотности (ЛВП), что является признанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведенное в 1977 году в Оксфорде (Великобритания) национальной Ассоциацией планирования семьи исследование обнаружило увеличение относительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний до 4,4 среди женщин, применявших ОГК с дозой эстрогена в 50 мкг. С принятием практики снижения этой дозы до 30-35 мкг этот риск существенно уменьшился, составив 0,8 (Baird., Glaisher, 1993). Риск развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме ОГК напрямую связывается с изменениями уровней липопротеинов сыворотки крови — в последнее десятилетие было опубликовано более 100 работ, посвященных этим изменениям. Напомним, что у здорового человека существуют три основные фракции липопротеинов — липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеины низкой плотности (ЛНП) и липопротеины высокой плотности (ЛВП). Богатые триглицеридами частицы ЛОНП продуцируются печенью и попадают в кровоток. Под воздействием различных липаз частицы ЛОНП становятся меньше, плотнее и в большинстве своем превращаются в ЛНП. Частицы ЛВП также в основном синтезируются в печени и играют клю-

чевую роль в метаболизме липопротеинов, т.к. содержат как активаторы, так и ингибиторы липазы липопротеинов и энзима ЛСАТ (лецитин-холестерол-ацетилтрансфераза). Основной задачей ЛВП является обратный транспорт холестерина с периферии (в том числе из стенок сосудов) в печень. Содержащийся в ЛВП холестерин также служит субстратом для синтеза половых и надпочечниковых стероидов, а его остаток — для формирования желчных солей в печени.

В экспериментальных исследованиях, посвященных роли липопротеинов в формировании различных сердечно-сосудистых осложнений, было продемонстрировано, что избыточный уровень ЛНП обладает атерогенным действием на сосудистую систему, стимулируя образование атеросклеротических бляшек интимы сосудов и, как следствие, тромбообразование в области пораженных частей сосудов, приводя в конечном итоге к инфарктам и инсультам. ЛВП, в противоположность первым, обладают сосудопротективным, антиатерогенным действием, способствуя элиминации атеросклеротических наложений и снижая, таким образом, риск вышеуказанных заболеваний. Показатели уровней перечисленных липопротеинов представлены в табл. 11.

Таблица 11

**Уровни липопротеинов и общего холестерина
в сыворотке крови у взрослых женщин**

Общий холестерин	Норма	Пограничный уровень	Высокий риск
ЛНП	до 200 mg/dL	200—239 mg/dL	более 240 mg/dL
ЛВП	до 130 mg/dL	130—159 mg/dL	более 160 mg/dL менее 35 mg/dL

Полученные данные о негативном действии прогестагенов на липидный метаболизм (повышение уровней ЛНП с одновременным снижением таковых ЛВП) были подтверждены целым рядом работ, в основном эти выводы относились к устаревшим высокодозным ОГК первого и второго поколений, содержащим высокоандрогеничные прогестагены (Tikkanen M.J., Role of plasma lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerotic disease with special reference to sex hormones effect. Am. J. Obst. Gynecol., 163: 296-304, 1990).

В работах, посвященных новейшим гормональным комбинациям, отмечалось, что их прием не влияет на содержание общего холестерина крови, но повышает концентрацию триглицери-

дов и уровень ЛВП. В табл. 12 представлено влияние ряда современных низкодозных стероидных комбинаций на уровни липопротеинов сыворотки крови.

Таблица 12

Воздействие препаратов третьего поколения на уровни липопротеинов после 12-ти месяцев применения ОГК (по Teichmann A., 1994)

Состав ОГК	ТС	HDL	HDL2	LDL	LDL/HDL
NGM-M		ув	ув —		ув —
NGM-T	ув	ув	—	ув	сн
DSG-20	ув	ув	—	ув	—
DSG-30	ув	ув	—	—	—
GSD-M	—	—	сн	—	—
GSD-T	—	ув	—	—	—

ТС — общий холестерин, HDL — липопротеины высокой плотности, LDL — липопротеины низкой плотности, ув — статистически достоверное увеличение, сн — статистически достоверное снижение, — — отсутствие статистической достоверности.

NGM-M/T — норгестиматсодержащий препарат моно- и трехфазный, DSG — дезогестрелсодержащий препарат, GSD — гестоденсодержащий препарат.

Из приведенных данных следует, что все современные низкодозные ОГК, вне зависимости от фазности, снижают уровень ЛНП, а трехфазные норгестиматсодержащие комбинации дополнительно снижают на 3—4% и соотношение ЛНП/ЛВП, которое является важнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (чем ниже это соотношение, тем ниже риск). Также было продемонстрировано достоверное снижение уровня ЛНП и незначительное, но постоянное повышение таковых ЛВП в течение первых трех циклов приема препаратов третьего поколения.

В научных работах последних лет отмечалось, что после 6 циклов приема ОГК уровень общего холестерина снижался у 95% пациенток, в то время, как в аналогичные сроки при приеме ОГК второго поколения (норгестрел, левоноргестрел) этот показатель был ниже исходного уровня лишь в 25% — в 75% случаев наблюдалось превышение исходного уровня общего холестерина. Подобные изменения отмечались и в изменении уровней триглицеридов (Lippman J. Long Term Profile of New progestin. 2nd Congress of European Society of Contraception., May, 1992, Aethens, Greece., p. 5).

Следует заметить, что зависимость между изменениями липидного метаболизма при приеме ОК и повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний не является прямой, т.к. каждый из трех основных классов липопротеинов содержит целый ряд отдельных субфракций, обладающих различными биологическими характеристиками, а большинство работ, посвященных их роли в развитии сердечно-сосудистой патологии, было проведено в основном на мужчинах, гораздо чаще, чем на молодых женщинах. Известно, что эстрогены обладают прямым защитным действием в отношении сосудистых стенок, что предохраняет их от атероматозных поражений. При введении эстрогенов существенно увеличивается уровень ЛВП, что также является защитным фактором против сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, положительное действие эстрогенов на метаболизм липидов может сбалансировать неблагоприятное действие гестагенов, особенно обладающих высокой степенью андрогеничности.

Доказано, что эстрогены обладают сосудопротективным действием в отношении атеросклеротических изменений кровяного русла. Поэтому современные низкодозные ОК созданы на основе баланса защитного действия эстрогенов по отношению к действию гестагенного компонента ОК — препараты последнего поколения отличаются высокой степенью безопасности в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленной их хорошей компонентной сбалансированностью.

Величина изменения величины артериального давления также является одним из важных параметров в оценке безопасности того или иного препарата. Это обусловлено тесной взаимосвязью между повышением АД и развитием различных сосудистых осложнений (от кратковременной ишемии ткани головного мозга до тяжелых инсультов и субарахноидальных кровоизлияний). Стоит вспомнить, что еще относительно недавно в руководствах по гинекологии повышенное артериальное давление описывалось как абсолютное противопоказание к применению ОК. Это предписание было оправдано высоким содержанием стероидных компонентов в препаратах и опытом наблюдений за возникающими осложнениями в первые десятилетия широкого использования комбинированных противозачаточных препаратов. Однако, с появлением в арсенале врача ОК, содержащих высокоселективные прогестагены последнего поколения (гестоден, норгестимат и дезогестрел), а также низкие дозы эстрогенов, подобное однозначное отношение к их применению у пациенток с повышенным артериальным давлением изменилось — в ряде случаев это состояние перешло из разряда абсолютных в разряд относительных противопоказаний. Это обуславливалось появлением

о практическо
метры как сист
давления (т
Изменения вел
при приеме
третьего пок

Величина АД	До
Диастолическое давление (mmHg)	
Диастолическое давление (mmHg)	

На основании приведен
отсутствии влияни
давления, что
для которых мож
Аллергические ослож
ило, это экзема или у
при приеме других м
требует лишь в

Побочные эф
Побочные эффекты —
антагестивов сим
пациентов. Проведе
они не видят че
крупными пр
эфектами пр
индивидуального
бы высокую доз
что побочны
на выбор пациент

данных о практическом отсутствии влияния современных ОГК на параметры как систолического, так и диастолического артериального давления (табл. 13).

Таблица 13

Изменения величины артериального давления при приеме ОГК, содержащих прогестагены третьего поколения (по Anderson B., 1991)

Средняя величина АД	До начала приема ОГК	3 цикла	6 циклов
Систолическое давление (mmHg)	112.7	113.7	
Диастолическое давление (mmHg)	71.4	72.0	72.3

На основании приведенных данных можно сделать заключение об отсутствии влияния современных ОГК на величину артериального давления, что значительно расширяет группу пациенток, для которых может быть рекомендован их прием.

Аллергические осложнения при использовании ОГК (как правило, это экзема или уртикарная сыпь) встречаются не чаще, чем при приеме других медикаментов, и предотвращение их появления требует лишь внимательного сбора анамнеза.

Побочные эффекты при приеме ОГК

Побочные эффекты — это развивающиеся при использовании контрацептивов симптомы или состояния, которые, хотя и причиняют неудобства, тем не менее, не способны угрожать здоровью пациенток. Проведенный нами опрос врачей женских консультаций в ряде крупных городов России показал, что зачастую даже они не видят четкой разницы между осложнениями и побочными эффектами при приеме ОГК. На сегодняшний день, к сожалению, не существует какого-либо контрацептива, не обладающего тем или иным побочным действием и основным принципом индивидуального подбора ОГК является назначение пациентке минимальной дозы стероидов, которая, в то же время, обеспечивала бы высокую надежность и безопасность метода.

Известно, что побочные эффекты оказывают выраженное влияние на выбор пациентками метода контрацепции, хотя вы-

раженность их проявления во многом зависит от их индивидуальной чувствительности. Одним из основных объяснений прекращения приема препарата является именно наличие беспокоящего женщину того или иного побочного эффекта. Подсчитано, что в США ежегодно около 360 000 беременностей развиваются после прекращения применения противозачаточных таблеток из-за их низкой приемлемости, вызванной развитием побочных эффектов. Интересной особенностью является то, что при четверти из числа забеременевших женщин более не пользовались контрацептивами после вызванного побочными эффектами прекращения приема ОК, а 14% заменили противозачаточные таблетки менее надежным методом предохранения. По определению отечественных специалистов в области планирования семьи, приемлемость ОК в нашей стране на 40% определяется психологическим настроением женщины — особенно важным при этом является ее информирование о возможных побочных эффектах, так как при этом, по результатам проведенного опроса, 70% пациенток, которым заранее объяснили сущность имеющих место побочных эффектов, переносили их гораздо легче.

Несмотря на весьма существенно пониженную дозировку входящих в состав ОК стероидов, обусловившую снижение частоты развития побочных эффектов, по данным различных авторов, в Восточной Европе частота их появления при применении современных ОК в среднем составляет от 3% до 30%.

По существующей общепринятой классификации побочные эффекты ОК можно подразделить на малые (минорные) и серьезные (мажорные) состояния.

Под малыми (минорными) побочными эффектами ОК, как правило, подразумеваются:

- головные боли;
- кровянистые межменструальные выделения и кровотечения;
- нагрубание молочных желез;
- тошнота;
- анорексия;
- аменорея;
- головокружение;
- увеличение массы тела;
- гирсутизм;
- метеоризм;
- акне;
- хлоазма, кожные высыпания;

- судороги в икроножных мышцах и мышцах живота;
- лабильность настроения;
- пастозность конечностей.

Достоверно чаще встречаются побочные эффекты гастроинтестинальной, нервной и гормональной природы. На фоне подавления овуляции ОГК не вызывает удивления тот факт, что многие жалобы пациенток в первых циклах их приема сходны с таковыми у беременных (тошнота, анорексия, а также вегетативная симптоматика — головная боль, лабильность настроения и проч.).

Боли и судороги в икроножных мышцах и мышцах живота встречаются довольно редко (2% от всех побочных эффектов).

Иногда у женщин, применяющих ОГК и длительно находящихся на солнце, может наблюдаться хлоазма («маска беременности»). Она проявляется в виде локального потемнения кожи в области верхней губы, носогубной складки, лба и щек. Наличие подобного побочного эффекта в большинстве случаев ведет к прекращению приема препарата из-за эстетических соображений. После прекращения приема ОГК хлоазма быстро проходит.

Другим возможным кожным побочным эффектом может явиться появление телеангиоэктазий, узелковой эритемы и фотосенсибилизации. Крайне редко можно наблюдать алопецию. Все перечисленные состояния также быстро проходят после отмены препарата.

В отношении инфекций в настоящее время имеется предположение, что женщины, применяющие гормональные контрацептивы, чаще страдают от таких вирусных инфекций, как ветряная оспа, инфекций респираторного и мочевого тракта, а также теносиновиитами и некоторыми формами аллергического полиартрита. Однако работы последних лет показали отсутствие подобных побочных эффектов на органы мочевого тракта. Ранее высказывавшиеся предположения об увеличении частоты заболевания болезнью Крона (негрануломатозной формы) не нашли своего подтверждения. Одним из наименее желательных побочных эффектов в глазах женщины является изменение массы тела, как правило, в сторону его увеличения. Это объясняется тем, что большинство прогестагенов первого и второго поколений обладают довольно высокой анаболической активностью — появление гестагенов третьего поколения, практически не обладающим указанным действием, во многом может определить частоту снижения этого побочного эффекта. Отеки и пастозность конечностей также частично имеют в своей природе

анаболический эффект стероидов на водно-солевой баланс организма, также, как и нагрубание молочных желез, вызываемое гиперэстрогенемией. Следует помнить, что подобная симптоматика может являться и ранними признаками беременности. Для ведения указанных побочных эффектов необходима в ряде случаев смена ОК на более прогестагендоминантную комбинацию, а при выраженном проявлении необходимо решить вопрос о смене метода контрацепции.

Известно, что ряд входящих в состав ОК прогестагенов обладают и довольно выраженной андрогенной активностью — особенно это характерно для высокодозных ОК первого и второго поколений. Тем не менее, при приеме подобных ОК маскулинизация наблюдается исключительно редко, более частым побочным эффектом данной природы является появление угревой сыпи. Препараты третьего поколения, особенно содержащие норгестимат и дезогестрел, не только не вызывают подобных эффектов, но и обладают благоприятным антиандрогенным профилем, в основе которого лежит увеличение уровня SHBG и соответственное снижение уровней свободного тестостерона. Показано, что при приеме этих препаратов (особенно содержащих дезогестрел и норгестимат) в течение всего 4 месяцев уровень SHBG увеличивался от 161% до 190% от изначального с соответственным снижением вышеупомянутого тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата.

Ниже приведены данные о зависимости того или иного побочного эффекта от индивидуальной чувствительности пациентов к стероидам, входящим в состав ОК.

Эстрогенозависимые побочные эффекты:

- тошнота, рвота;
- гипер- и дисменорея;
- нервозность;
- нагрубание молочных желез;
- увеличение влагалищной секреции;
- головные боли;
- отеки, пастозность конечностей;
- дискомфорт при ношении контактных линз из-за легкого отека роговицы.

Прогестагенозависимые побочные эффекты:

- увеличение массы тела;
- гипертрихоз, угревая сыпь, себорея;
- снижение либидо;
- депрессия;
- аменорея.

Появление мажущих межменструальных выделений или прорывных кровотечений также является одним из часто развивающихся побочных эффектов. Именно кровотечения являются одной из наиболее частых причин прекращения приема ОК. Они чаще наблюдаются у женщин, принимающих низкодозные ОК, однако реже, чем у женщин, не принимающих гормональных контрацептивов вообще.

Известно, что состояние депрессии может отражать дефицит связывания катехоламинов с андрогенными рецепторами головного мозга. В данном случае этот дефицит вполне объясним повышением активности моноаминоксидазы в тканях головного мозга. В некоторых работах отмечалось, что подобное увеличение активности моноаминоксидазы вызывается влиянием прогестерона (Klaiber E.L., Kobayashi Y. et al. Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstruating women., J. Clin. Endocrinol. Metab., 33, pp. 630—8, 1987). В этих исследованиях было показано большое увеличение активности моноаминоксидазы плазмы крови при одновременном назначении как эстрогенов, так и прогестагенов у женщин с аменореей, по сравнению с таковым при приеме одних эстрогенов. Однако, следует учитывать, что активность плазматической или тканевой моноаминоксидазы не всегда коррелирует с таковой центральной нервной системы. Более того, на сегодняшний день существует мнение, что теория зависимости частоты развития депрессии от степени андрогеничности прогестагенного компонента ОК является весьма дискуссионной и нуждается в дальнейшем углубленном исследовании.

Другая теория развития депрессии при приеме ОК, выдвинутая еще в 1973 году, ставит ее появление в зависимость от снижения в тканях ЦНС уровня 5-гидрокситриптамина. Ряд авторов отмечал выраженное изменение метаболизма триптофана на уровне продукции кинуренина-ниацина с повышением почечной экскреции некоторых метаболитов, в частности, ксантуриновой кислоты у женщин, принимавших комбинированные ОК (Winston F. Osc, pyridoxine and depression/Am. J. Psychiat., 130, 1217-21, 1973). Сопутствующим фактором этому являются изменения превращения пиридоксаль фосфата из витамина B6. Данные, свидетельствующие о дефиците пиридоксина, вызванные изменениями в метаболизме триптофана, были получены у 80% женщин, принимавших ОК (Meerson J. Kohut L.F., Tryptophan depression and steroidal contraception., J. Steroid. Biochem., 6, 956-70, 1988). На основании выявленной зависимости развития депрессии с недостатком витамина B6, было предложено компенсировать дефицит этого витамина женщинам, име-

ющим предрасположенность к развитию этого состояния, а также использовать этот метод как лечебный фактор в терапии уже развившейся депрессии у пациенток, принимающих ОГК. В качестве схемы лечения было предложено снижение дозы прогестерона и назначение пиридоксина (В6) по 50 мг/сут в течение 2 месяцев.

Как и любой другой побочный эффект ОГК, депрессия является обратимым состоянием, ее симптомы исчезают при отмене препарата, и на сегодняшний день точно определено, что прием ОГК не связан с развитием хронических психозов. Более вероятно, что развитие депрессии при приеме подавляющих овуляцию половых стероидов является следствием не только прямого влияния гормонов, но и повышенной индивидуальной чувствительности пациентки и зависит от дозы гормонов (особенно прогестерона), входящих в состав ОГК. Снижение либидо, по мнению одних авторов, является вторичным по отношению к развившейся депрессии. По другой теории, изменения сексуального влечения являются отражением прямого действия экзогенных гормонов (прогестерона) на уровень моноаминоксидазы ЦНС. Также имелись высказывания о том, что снижение либидо может быть объяснено снижением продукции андрогенов в яичниках под воздействием стероидов ОГК (Contraceptive Technology/Russian International Edition, bridging the Gap Communications Inc., Georgia, USA, p. 265, 1994). В некоторых наблюдениях при приеме ОГК имело место не снижение, а усиление либидо, вызванное чувством защищенности от нежеланной беременности, что является дополнительным доказательством психогенной природы этого состояния.

Причиной развития аменореи после приема ОГК принято считать нарушение циклической секреции релизинг гормонов гипоталамусом и гонадотропных гормонов передней долей гипофиза, которая развивается под влиянием обратной связи при введении экзогенных стероидов в сочетании с некоторыми эндометриальными факторами. К этим факторам относится и истончение эндометрия при длительном приеме некоторых ОГК. Как правило, это состояние проходит как самопроизвольно, так и под действием веществ, стимулирующих овуляцию (кломифена цитрат и др.).

Отмечено, что эти побочные эффекты чаще всего встречаются в первые месяцы приема препарата и являются адаптационной реакцией организма на введение стероидов. При развитии минорных побочных эффектов прекращения приема ОГК, как правило, не требуется. Однако, в случае наличия тех или иных симптомов, доставляющих неудобства и беспокоящих пациентку

Частота развития от дозы стероидов

Прогестерон, мг	Эстроген, мкг	Т
100	150	+
50	75	+
50	50	+
50	35	+

Из приведенных гормональных компонентов развития по-разному, так и прогестерон. Не менее показателем развития и интенсивности препаратов, особенно в от-эффектов, которые, п-каза от продолжен-Известно, что п-ывающего полов-степени андроген-то, в свою очередь-тов (увеличение-Прогестерон-содержащие про-генностью, напр-леднего. Преиму-третьего поколе-4 Зап. 43

свыше 3 месяцев, необходимо решить вопрос о целесообразности применения данной гормональной комбинации, заменив ее другой или же предложить другой метод контрацепции.

Многочисленные проведенные исследования продемонстрировали прямую зависимость частоты развития побочных эффектов от дозы и типа содержащихся в ОГК гормонов. В табл. 14 представлена зависимость частоты развития побочных эффектов от дозы стероидов.

Таблица 14

Частота развития побочных эффектов в зависимости от дозы стероидов в ОГК (по Seregely G., Otts R. et al.)

Гестаген, мкг	Эстроген, мкг	Тошнота	Прибавка веса	Кровотечения	Аменорея
500	150	+++++	+++++	++	+++++
250	75	+++	+++	+++	+++
150	50	++	+	++	+
150	35	+	+	++	+

Из приведенных данных следует, что при снижении дозы гормональных компонентов наблюдается прогрессирующее снижение развития побочных эффектов, имеющих как эстрогенную, так и прогестагенную природу.

Не менее показательным является и снижение их частоты развития и интенсивности при применении современных низкодозных препаратов, содержащих прогестагены третьего поколения, особенно в отношении андрогенозависимых побочных эффектов, которые, по некоторым данным являются причиной отказа от продолжения приема ОГК в 20—25% случаев.

Известно, что показатель изменения уровней глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG) является индикатором степени андрогенности того или иного прогестагена и напрямую связан с уровнем свободного тестостерона, от величины которого, в свою очередь, зависит проявление ряда побочных эффектов (увеличение массы тела, появление акне и т.п.).

Прогестагены с большей андрогенностью подавляют индуцированное эстрогенами увеличение уровня SHBG. Комбинации, содержащие прогестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел и норгестимат), которые обладают минимальной андрогенностью, напротив, обуславливают увеличение уровней последнего. Преимущество ОГК, содержащих именно прогестагены третьего поколения очевидно выражается на примере снижения

проявлений гиперандрогении (акне, себорея), что обуславливается вышеназванным характерным именно для этих прогестагенов минимальным андрогенным действием.

Серьезные (мажорные) побочные эффекты включают в себя:

- односторонние болевые ощущения и отек икроножной области;
- острые болевые ощущения в области грудины;
- боли в мезогастральной области;
- сильные и длительные головные боли по типу мигрени, гемикрания;
- затруднение дыхания, кашель с мокротой, содержащей прожилки крови;
- коллаптоидные состояния;
- выпадение полей зрения;
- обильные и болезненные высыпания на коже;
- затруднение речи;
- желтуха;
- резкие повышения артериального давления.

Имеются сведения, что прием ОГК повышает частоту развития мигреней — это действие связывают с изменениями уровня половых стероидов при приеме противозачаточных таблеток. Эти изменения могут оказывать существенное влияние на симпатический контроль тонуса мозговых сосудов. Особо опасными являются мигрени ограниченной (фокальной) локализации, гемикрании с признаками ишемии ткани головного мозга.

Настораживать должно уже появление первого серьезного приступа мигрени, особенно протекающей по типу «крещендо» (т.е. усиливающиеся по времени). Довольно часто подобные мигрени сопровождаются односторонней потерей болевой и тактильной чувствительности, сужением полей зрения, дисфагией. Само по себе появление болей по типу мигрени, обуславливаемое сужением мозговых сосудов, уже является фактором риска развития тромботического или геморрагического инсульта тканей головного мозга.

Женщины, анамнестически предрасположенные к мигреням, при консультировании должны получать ОГК с наименьшей дозой эстрогенного компонента, а также должны быть предупреждены, что некоторые ОГК, содержащие дезогестрел и гестоден, по некоторым данным, имеют повышенный риск развития вышеописанных осложнений. Подобная практика рекомендована ВОЗ (1995) и применяется в целом ряде европейских стран (Германия, Великобритания, Норвегия). Также следует обратить внимание пациентки на необходимость прекращения приема ОГК при развитии мигрени. Конечно, в процессе консультирования женщин с анамнезом мигрени, врач обязан принимать во внима-

ние наличие и других факторов риска тромбоэмболических нарушений — таких, как курение в возрасте свыше 35 лет, гипертония, семейный анамнез тромбозов, избыточная масса тела. Альтернативой ОГК для таких женщин, по мнению ряда авторов, является переход на чистые прогестины (мини-пили), которые не обладают протромботическим действием (Luscombe H.C., The relevance of migraine to contraceptive use. Brit. J. Family Planning., 18, 1, p. 18—19, 1992).

Известно, что применение ингибиторов овуляции, имеющих в структуре атом углерода в позиции 17 в ряде случаев способно оказывать гепатотоксический эффект, что может быть клинически определено желтухой, кожным зудом, а также изменением лабораторных показателей уровней печеночных трансаминаз и фосфатаз. Поражения печени при приеме ОГК как правило, манифестируется появлением желтухи (стероидная иктеричность), однако это побочное действие ОГК является довольно редким событием. По данным шведских исследователей частота развития желтухи составляет 1:4000 случаев обычно в первые 3—4 месяца приема. Тем не менее, несмотря на описание нескольких сот случаев развития желтухи при приеме ОГК, сопровождающихся ультраструктурными изменениями клеток паренхимы печени, не существует единого мнения о прямой ее связи с назначением ОГК — есть предположения, что природа этого осложнения многофакторна — на частоту ее проявления могут влиять и географическое положение, раса, возраст, тип питания и т.д. Однако, учитывая зависимость функций печени от метаболизма гормонов в организме, следует помнить, что наличие патологии печени в анамнезе пациентки такой, как идиопатическая желтуха, кожный зуд при беременности, синдромы Ротора или Дюбин-Джонсона, наличие хронического персистирующего гепатита В могут спровоцировать манифестацию данного побочного эффекта и их необходимо учитывать в процессе консультирования по вопросам назначения ОГК.

Следует помнить, что появление даже одного из мажорных побочных эффектов требует немедленного прекращения приема ОГК и тщательного обследования пациентки. Рекомендуются исследовать в обязательном порядке уровни билирубина сыворотки крови, печеночных трансаминаз, холестерина и его фракций, активности антитромбина III, а также провести тесты крови с нагрузкой ментолом, двойной сахарной нагрузкой. При возможности желательно и определение тимоловой пробы, общего анализа крови и мочи.

Несмотря на то, что перечисленные минорные побочные эффекты (в отличие от мажорных) не представляют угрозы здоровью женщины, тем не менее они, наряду с канцерофобией, являются наиболее часто встречающейся причиной отказа от выбранного метода предохранения. Так, в ряде исследований, проведенных как в европейских, так и в развивающихся странах (Египет, Марокко, Индонезия и др.), побочные эффекты при приеме ОГК составили от 16,6% до 30,4% причин отказов (Seregely G., Cotraception, Budapest, 1987, Mtawali G., K.M. Kurtis et al., Out Look, PATH, vol. 12, 3, p. 2-8, 1994). В странах Западной Европы низкая приемлемость препаратов явилась причиной прекращения приема или смены ОГК в течение первого года у 50,7% женщин, причем большинство прекратило прием без консультации врача (Serfaty D. Medical aspects of OC discontinuation., Wyeth-Ayerst Symposium, ESC, Aethens. Greece, 1992). Пациентки, по мнению которых, прием ОГК приводит к развитию побочных эффектов и проблемам со здоровьем, не высказывали желания применять этот метод контрацепции, даже ничего о нем не зная. Так, в результате опросов женщин в Шри-Ланке было выяснено, что 36,1% из них были уверены, что прием ОГК ведет к развитию побочных эффектов и вреден для здоровья. Не следует забывать и то, что довольно часто некоторые побочные эффекты при приеме ОГК имеют чисто психическую природу, связанную с получением неадекватной информации о сущности и особенностях метода. Оральная гормональная контрацепция является относительно новым методом контроля рождаемости и, как все новое, нередко подвержена нападкам как со стороны ученых и врачей, так и со стороны обывателей. Особенно показательным является рост числа обращений по поводу тех или иных побочных эффектов и отказов от приема ОГК после опубликования в средствах массовой информации статей о неблагоприятном воздействии последних на состояние здоровья, как это имело место в США в начале 60-х и середине 70-х годов, или же в Великобритании в октябре 1995 года.

Особой проблемой является квалифицированное консультирование в клиниках планирования семьи и женских консультациях по вопросу побочных эффектов. Персонал, даже будучи знаком с методами контрацепции, зачастую недостаточно компетентен в вопросе терапии побочных эффектов, вызванных применением этих методов. Это приводит как к недооценке значения побочных эффектов для пациентки, так и к чересчур радикальным методам лечения (кюретаж при кровянистых выделениях и кровотечениях, отмена препаратов). Необходимыми являются знания особенностей проявления побочных эффектов ОГК, ибо несвоевременная и неквалифицированная помощь ставит не только

под угрозу здоровье пациентки, но и репутацию врача, лечебного учреждения и программу планирования семьи в целом.

Обязательным является информирование пациентки в процессе рекомендации того или иного метода контрацепции не только о его преимуществах, но и о побочных эффектах, причем необходимым является объяснение их природы и рекомендуемое при развитии данных эффектов поведение. Ряд авторов показали, что женщины, информированные о возможных побочных эффектах, в 3 раза реже отказывались от применения метода, чем те, кто не был поставлен о них в известность (Cotten N. et al., Early discontinuation of contraceptive use in Niger and Gambia, Int. Fam. Plan. Perspect., 18(4), 145—149, 1992). Положительное влияние на длительность применения выбранного метода контрацепции может иметь рекомендация простых решений для лечения побочных эффектов, например, прием анальгетиков при головных болях или теплый компресс при менструальных болях. Кроме того, следует объяснить, в каких случаях следует обратиться за консультацией к врачу (наличие симптомов побочных эффектов свыше 3 месяцев, стойкая аменорея и т.п.). В практике Международной ассоциации планирования семьи применяется 3-х этапный подход к терапии побочных эффектов (INTRAN, Guidelines for clinical procedures in Family Planning: A reference for trainers. 2nd edition, Chapel Hill, NC, 1993).

Этап 1. Установление вероятной причины симптомов. Необходимо исключить другие состояния, способные вызвать сходную клиническую картину (беременность, инфекционные и воспалительные заболевания органов малого таза). При выявлении такого состояния необходимо решить вопрос о целесообразности дальнейшего приема ОК и назначить соответствующий курс лечения.

К примеру, в случае развития аменореи, тошноты и подтвержденной беременности, следует объяснить, что подобное возможно, проинформировать об отсутствии вреда для плода, прекратить прием ОК и решать вопрос о пролонгировании беременности. Если тесты на беременность оказались отрицательными, а тошнота беспокоит женщину, ей следует объяснить, что тошнота возможна в течение первых 3-х месяцев приема из-за адаптации организма к гормонам, содержащимся в ОК и дать совет принимать таблетки после еды или перед сном, когда мала вероятность, что она заметит тошноту. Если в анамнезе пациентки, жалующейся на тошноту, имеются указания на заболевания желудка, желчных путей или печени, следует провести клиническое обследование этих систем для исключения их влияния на генез симптома. Также при появлении тошноты следует по-

интересоваться составом принимаемых ОКК — препараты, содержащие более 35 мкг этинилэстрадиола, достоверно чаще вызывают тошноту по сравнению с низкодозными комбинациями. При подтверждении приема высокодозного препарата рекомендуется переход на ОКК с более низкой дозой гормонов или на чистый прогестаген.

Этап 2. При уточнении природы симптомов и окончательном решении об их связи с ОКК, необходимо тщательно разъяснить пациентке причину развития того или иного симптома (например, адаптация к экзогенным стероидам), возможную длительность его проявления и попытаться совместно найти способ уменьшить психологическое и прочее беспокойство. Особенно важным является объяснить женщине нецелесообразность прекращения приема препарата. При необходимости можно рекомендовать курс симптоматической терапии с помощью лекарств.

Этап 3. Если женщина продолжает предъявлять жалобы на побочные эффекты или настаивает на прекращении применения ОКК, необходимо дать ей полную информацию о доступных альтернативных методах контрацепции (эффективность, механизм действия, побочные эффекты), чтобы тем самым помочь ей сделать осознанный выбор.

В повседневной клинической практике терапии побочных эффектов, связанных с приемом ОКК, необходимо ориентироваться как в причине развития того или иного симптома в зависимости от его гормональной природы, так и в путях нивелирования нежелательного эффекта. Учитывая особенности России (значимые географические, экологические и проч. территориальные) различия, в ряде случаев при развитии побочных эффектов показано изменение рекомендованного ОКК в зависимости от гормонального генеза симптомов. В табл. 15 представлен алгоритм терапии побочных эффектов с учетом этой зависимости.

Терапия

Побочный эффект

депрессия

прибавка веса
быстрая,
незначительная

умеренная, но
существенная

акне

тошнота

буллимия

гипертензия

увлажнение влагалища

нарушение молочных
желез

гиртрихоз

жирность

Таблица 15

Терапия побочных эффектов ОК в зависимости
от причины их развития

Побочный эффект	Возможная причина развития	Лечение
депрессия	действие гестагенов	ОК с низкой дозой гестагенов, пиридоксин (В6) по 50 мг в течение 2 мес.
прибавка веса быстрая, незначительная	действие эстрогенов	низкодозные ОК (3 поколение)
умеренная, но существенная	действие андрогенов	ОК с низкой дозой гестагенов
акне	действие андрогенов	ОК с низкой андрогенностью гестагена (3 поколение)
тошнота	действие эстрогенов	низкодозные ОК (3 поколение)
приливы	дефицит эстрогенов, высокая доза гестагенов	ОК с большим содержанием эстрогенов и пониженной дозой гестагенов
мигрень	высокая доза эстрогенов	низкодозные ОК (3 поколение)
сухость влагалища	дефицит эстрогенов	высокодозные ОК
нагрубание молочных желез	избыток эстрогенов	низкодозные ОК (3 поколение)
гипертрихоз	действие андрогенов	препараты с низкой андрогенностью гестагенов (3 поколение)
утомляемость	действие гестагенов	ОК с низким содержанием гестагенов

Продолжение таблицы 15

Побочный эффект	Возможная причина развития	Лечение
головные боли	высокая доза эстрогенов и гестагенов	низкодозные ОГК (3 поколение)
межменструальные кровянистые выделения	слишком низкая доза стероидов	ОГК с большим содержанием стероидов

В ряде случаев для успешного лечения побочных эффектов необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями. Особенно это важно при консультировании пациенток с межменструальными кровянистыми выделениями из половых путей. Напомним, что подобные кровотечения могут вызываться целым рядом причин. Среди них: ошибка в приеме ОГК; нарушение абсорбции ОГК (диарея и рвота); прием препаратов, снижающих уровень содержащихся в ОГК гормонов; вегетарианская диета (нарушение рецикла эстрогенов) (Sapire N., Combined oral contraception. Contraception and sexuality in health and disease. McGraw Hill. London., 1990); недостаточная для контроля цикла доза стероидов; период адаптации организма к ОГК (первые 3 месяца).

Дальнейшую дифференциальную диагностику следует проводить со следующими заболеваниями: заболевания наружных половых органов (цервицит, злокачественные опухоли); нарушенная беременность маточная; эктопическая беременность.

Очевидно, что во многих случаях альтернативой отмене ОГК и замене его другим методом контрацепции при развитии побочных эффектов является назначение современных низкодозных препаратов (доза этинилэстрадиола 30—35 мкг), содержащих гестагены с низкой андрогенностью (норгестимат, гестоден, дезогестрел). Обычно назначение этих препаратов как альтернатива ранее рекомендованному ОГК второго поколения позволяет купировать беспокоящую пациентку симптоматику и сохранить ее как потребителя оральной гормональной контрацепции. Примером этого может являться снижение частоты появления такого исключительно важного для любой пациентки прогестагенозависимого побочного эффекта, как постоянное увеличение массы тела. Именно этот симптом оказывает весьма существенное влияние на приемлемость гормональной контрацепции на бытовом уровне и печальный опыт более старших жен-

щин, применявших в свое время высокоандрогеничные ОГК (инфекундин, норколут и др.) предостерегает современных потенциальных пациенток (особенно юных) от использования гормональных препаратов вообще. Опыт работы с ОГК, содержащими гестоден, дезогестрел и норгестимат, для которых развитие андрогенозависимых побочных эффектов не характерно, демонстрирует практическое отсутствие влияния на показатели массы тела (рис. 6).

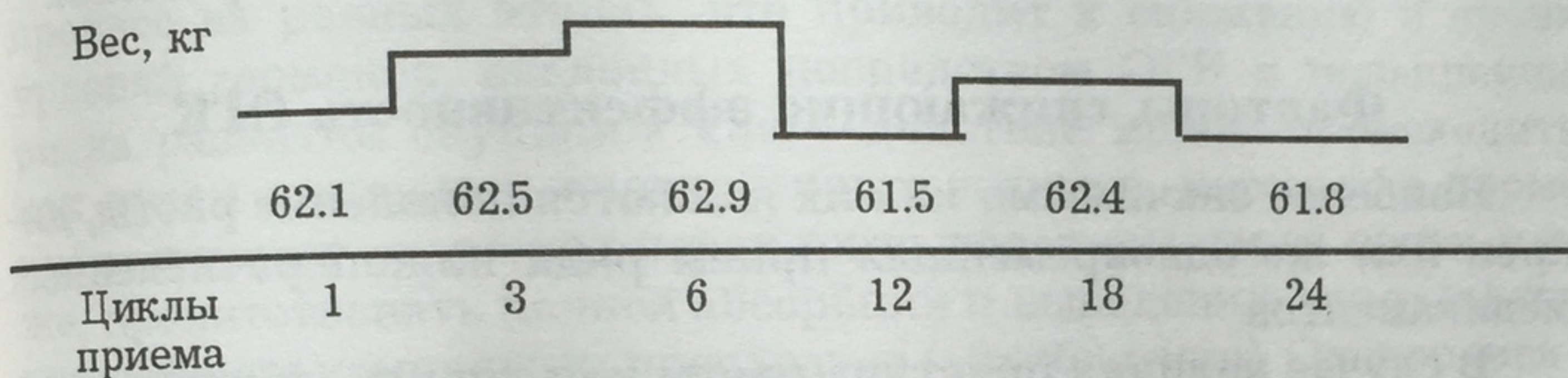


Рис. 6. Изменение величины массы тела при приеме ОГК, содержащих прогестагены третьего поколения (по Anderson B., 1985).

Отсутствие изменения массы тела имеет исключительно важную роль в пропагандировании современных методов контроля рождаемости, ибо сведения о положительном влиянии ОГК на уровни HLD, антитромбина III и проч. не имеют в глазах пациенток клиник планирования семьи столь существенного значения, как вышеприведенные цифры в сочетании с информированием о канцеропротективном действии и положительном эффекте на кожу. Полное информирование консультируемых пациенток о перечисленных ранее достоинствах современных гормональных препаратов способно значительно повысить приемлемость этого метода.

Лактация и прием ОГК

Для начала приема гормональных контрацептивов после рождения ребенка нет необходимости ждать наступления первой менструации. В данном случае выбор типа гормонального контрацептива будет зависеть от того, лактирует ли женщина. Если она применяет искусственное вскармливание ребенка, т.е. находится в группе повышенного риска развития нежеланной беременности, то уже спустя 4 недели после родов может начать прием ОГК. Если же женщина лактирует, то, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, ей рекомендуется прием чистых прогестагенов (мини-пили) спустя 7 дней после родов. Известно, что процесс лактации является одним из естественных методов предохранения от беременности. В это время применение комбинированных контрацептивов не рекомендуется.

рованных ОГК противопоказано из-за возможного действия эстрогенов на половую систему новорожденного, сокращение периода лактации и изменений качества грудного молока (Материалы о стероидной оральной контрацепции. Материалы международной конференции МФПС., ПС. № 2, стр. 47, 1993). Хотя и имеются некоторые данные о минимальном воздействии ОГК, принимаемых во время лактации на процессы роста и развития новорожденного (Porter CW Waife RS et al. The health provider's guide to contraception, Churchill Hill, The pathfinder Fund., 1983), общепринятым является воздержание от подобной практики.

Факторы, снижающие эффективность ОГК

Наиболее значимыми из них являются появление рвоты, диареи или же одновременный прием ряда нижеперечисленных медикаментов.

В случае наличия приступа рвоты или диареи, нарушающих процесс абсорбции активных субстанций ОГК, спустя 3 и более часов после обычного времени приема препарата, пациентке не следует рекомендовать никаких дополнительных действий. Однако, если же этот временной промежуток составил менее 3 часов, необходимо принять дополнительную таблетку (взяв последнюю из упаковки) и если больше приступов рвоты или диареи не было и прошло менее 12 часов со времени обычного приема, то продолжается регулярный рутинный прием, не требующий применения дополнительных мер предосторожности. При наличии повторных приступов рвоты или диареи после принятия дополнительной таблетки следует вернуться к обычному порядку приема когда это станет возможным, но уже не считать данный цикл надежно защищенным. Если по окончании приема ОГК во время 7-дневного перерыва отсутствует менструальноподобная реакция — следует рекомендовать пациентке как можно скорее обратиться за консультацией для исключения беременности.

Взаимодействие с лекарствами

Отмечено значительное снижение эффективности ОГК при приеме антибактериальных препаратов (рифампицина, а также ампициллина, амоксициллина, тетрациклина и гризеофульвина), противосудорожных препаратов (дилатина, фентоина и фенобарбитала), а также слабительных препаратов. Подобное действие может быть объяснено как нарушением процессов окисления стероидов в печени при приеме антибиотиков, так и измене-

нием кишечной флоры, что снижает образование деконъюгированного этинилэстрадиола надежным маркером пониженной эффективности ОК служит появление вагинальных кровотечений. Некоторые препараты (транквилизаторы, снотворные) увеличивают активность ферментов, что приводит к ускоренной метаболизации входящих в состав ОК стероидов.

Для достижения наибольшей эффективности, принятые гормональные контрацептивы должны как можно полнее абсорбироваться, быстро достичь органов-мишеней и элиминироваться. Некоторые лекарственные препараты способны нарушать этот процесс на разных этапах, что приводит к снижению в крови уровней гормонов, введенных посредством ОК и повышению риска развития овуляции. Такое действие может происходить как путем активации определенных энзимов, которые в норме инактивируют стероиды перед их выведением через почки или же, препятствовать полной абсорбции и выведению через желчь эстрогенного компонента препаратов (антибиотики). Одновременное сочетание гормональных контрацептивов с другими препаратами может не только снижать эффективность первых, но и существенно влиять на терапевтическое действие или усиливать токсический эффект вторых. Так, известно, что при одновременном назначении ОК больным диабетом, необходимо увеличить дозу инсулина, хотя обычно этим больным рекомендуют другие методы контрацепции. В то же время ОК могут усиливать эффект и токсическое действие антидепрессантов и других стероидов (амитриптилина, кортизола, преднизолона, диазепам, имипрамина, хлордиазепоксида, трехфазных антидепрессантов и др.).

Врачам других специальностей необходимо знать, что пациентам, принимающим ОК с осторожностью следует назначать антикоагулянты из-за сложности контроля противосвертывающего эффекта. При одновременном приеме ОК и бензодиазепиновых транквилизаторов необходимо учитывать усиление транквилизирующего эффекта, который может вызвать различные психомоторные нарушения.

Однако не все лекарственные средства способны лишь ослаблять действие входящих в состав ОК стероидов — так, прием более 1 г/сут аскорбиновой кислоты обуславливает усиление действия эстрогенов, а соответственно, и появление эстрогенно-зависимых побочных эффектов. Существует несколько обязательных условий перед назначением ОК: при сборе анамнеза выяснить, не принимает ли пациентка в настоящее время других медикаментов, рекомендовать ей информировать врачей других специальностей о том, что она принимает ОК.

Женщине, которой был проведен курс антибактериальной терапии, следует в течение 14 дней применять дополнительные меры предохранения с помощью барьерных методов. Симптомом, указывающим на значительное снижение уровней гормонов, содержащихся в ОГК, является появление межменструальных кровянистых выделений или кровотечений при приеме других медикаментов. В этом случае также необходима рекомендация дополнительных мер предохранения.

Препараты, снижающие эффективность ОГК

Анальгетики	ацетоминофен (тайлонол, парацетамол и др.)
Антибиотики	рифампицин (используется при лечении туберкулеза)
	ампициллин
	тетрациклин
	неомицин
Седативные и транквилизаторы	хлорпромазин
	хлоралгидрат
	глютетимид
	дихлорафеназон
	мепробамат
	ативан, либриум, валиум, ксананс и др.
Гипотензивные средства	метилдопамин
Бета-блокаторы	индерал
	тенормин
	лопрессор
Противоэпилептические	барбитураты (фенобарбитал и др.)
	фентоин
	этосуксимид
	примидон
Бронходилататоры	карбамазепин
Цитостатики	теофиллин
Сульфаниламиды	сульфадимезин
	сульфадиметоксин
	сульфаметоксипиридазин
	нитрофурагин
	нитрофурантоин
Миорелаксанты	гризеофульвин
Другие препараты	спиронолактон
	глутамид

Поряд

При первичн
едается ниже
тем особое вн
ментки, а так
вания, могущи
ОГК; общий осмо
вов (телеангиоз
и видимых с
и артериальн
и в европейских
вания не требуе
еется жалоб со
при работе с по
дование являет
слизи (если ж
альпация молочн
печени, глюкоз
ие гемостазиоло
На повторный о
раньше, если
значению ОГК) и
убедиться, что м
льно применяется
факторов риска
спустя 3, 6 и
чения ОГК.
Анализы.
Хорошо зареком
на Западе прак
при первичной,
Как уже указыва
чении ОГК являет
которая была бы
ение от нежела

дихлоральфеназон
фенилбутазон
гванетедин (эсмил, исмелин)
примидон (мизолин)

Порядок обследования при приеме ОГК

При первичной консультации по вопросу подбора ОГК рекомендуется нижеследующий порядок действий: сбор анамнеза, причем особое внимание следует обратить на семейный анамнез пациентки, а также на наличествующие или перенесенные заболевания, могущие служить противопоказаниями к назначению ОГК; общий осмотр включает в себя исследование кожных покровов (телеангиоэктазин, петехии, признаки гиперандрогении и т.п.) и видимых слизистых оболочек (эктеричность); измерение веса и артериального давления на обеих руках; практика работы в европейских странах показывает, что влагалищного исследования не требуется, если менструальный цикл не нарушен, не имеется жалоб со стороны половых органов. Особенно это значительно при работе с подростками, когда любое гинекологическое исследование является стрессовым фактором; исследование шейной слизи (если женщина в возрастной группе риска); осмотр и пальпация молочных желез; лабораторное исследование функций печени, глюкозы крови и проч. при необходимости; определение гемостазиологического профиля.

На повторный осмотр пациентку следует пригласить через 3 (или раньше, если имеются относительные противопоказания к назначению ОГК) и 6 месяцев. При консультировании необходимо убедиться, что метод приемлем для данной пациентки и правильно применяется, а также удостовериться в отсутствии новых факторов риска. Некоторые авторы рекомендуют посетить врача спустя 3, 6 и 12 месяцев после первичного приема и назначения ОГК.

Анализ.

Хорошо зарекомендовала себя повсеместно распространенная на Западе практика исследования мазка по Папаниколау как при первичной, так и при последующих консультациях.

Выбор ОГК

Как уже указывалось выше, основным принципом при назначении ОГК является назначение наименьшей дозы стероидов, которая была бы в состоянии обеспечить надежное предохранение от нежеланной беременности. МФПС рекомендует в

программах планирования семьи ограничиться выбором 4—5 препаратов. Требования к этим препаратам таковы, что доза эстрогенного компонента не должна превышать 30—35 мкг этинилэстрадиола, прогестагенного (в состав современных ОК входят норэтистерон, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден и норгестимат) не должна превышать таковую, эквивалентную 150 мкг левоноргестрела или 1 мг норэтистерона (Материалы МФПС, ПС, № 2, 1993). Для клиник планирования семьи, в соответствии с международными рекомендациями, помимо наличия указанного выбора ОК, желательно и предоставление пациенткам 6-12-месячного запаса препарата при условии хорошей его переносимости.

Помимо чисто количественных характеристик рекомендуемых ОК, при выборе препаратов следует, в ряде случаев, учитывать и различия в женском конституционно-биологическом характере (фенотипе).

Известно, что данные различия, как правило проявляются в виде разнообразия в параметрах менструального цикла, особенностях протекания беременности и, естественно, в индивидуальной реакции организма на прием ОК. Хотя эти различия не обнаруживаются обычными лабораторными исследованиями, превалирование того или иного типа гормональной чувствительности может весьма существенно повлиять на приемлемость препаратов пациентками. Повышенная чувствительность к эстрогенам проявляется, как правило, в наличии гастроинтестинальных симптомов, задержке жидкости тканями в период перед наступлением менструации и проч. Гестагенная чувствительность определяется наличием чувства угнетения, понижением аппетита, утомляемостью и тенденцией к увеличению массы тела. Тщательный сбор анамнестических данных с учетом определения индивидуальной чувствительности к различным половым стероидам поможет правильно определить тип рекомендуемых ОК в зависимости от преобладания в последнем эстрогенного или гестагенного компонентов.

В 70-х годах целой группой исследователей (Hirschler, Gimes, Dekov, Vilics и др.) были разработаны критерии оценки женского фенотипа в зависимости от гормональной доминации. В связи с этим было предложено три типа женского конституционно-биологического характера:

- а) тип с преобладанием эстрогенов;
- б) сбалансированный тип;
- в) тип с преобладанием гестагенов (андрогенов).

В табл. 16 представлены параметры упомянутых фенотипов, определяемые на основании анамнестических данных и результатов физического обследования.

Характеристики	
Внешний вид	
Молочные железы	
Общее телосложение	
Кожа	
Волосы	
Предменструальное настроение	
Предменструальные симптомы	
Менструации	
Длительность менструального цикла	
Межменструальные кровянистые выделения	
Аменорея	
Паталогическая менструация	
Сердечно-сосудистое кровообращение вен	
Артериальное давление	
Частота, ритм, рвота	
Масса тела	

Таблица 16

Виды женского фенотипа

Характеристики	Превалирование эстрогенов	Сбалансированный вид	Превалирование гестагенов/ андрогенов
Рост	низкий или средний	средний	высокий
Внешний вид	очень женственный	женственный	«мальчишеский»
Молочные железы	развиты	развиты, средних размеров	слаборазвиты
Лобковое оволосение	по женскому типу	по женскому типу	по мужскому типу
Кожа	сухая	нормальная	жирная (акне, себорея)
Волосы	сухие	нормальные	жирные
Предменструальное настроение	нервозность	сбалансированное	депрессивное
Предменструальные симптомы	нагрубание молочных желез	практически отсутствуют	боли в животе, мышцах ног, пояснице
Менструации	обильные	умеренные	скудные
Длительность	5 и более дней	5 дней	до 5 дней
Продолжительность цикла	более 28 дней	28 дней	менее 28 дней
Межменструальные кровянистые выделения	нет	редко	нет
Дисменорея	да	да	нет
Аменорея	нет	нет	да
Влагалищная секреция	обильная	умеренная	скудная
Варикозное расширение вен	да	нет	бедренный спазм
Особенности протекания беременности: тошнота, рвота прибавка веса	часто умеренная	редко нормальная	отсутствует интенсивная

Указанные в приведенной таблице характеристики женского фенотипа позволяют в процессе консультирования подобрать наиболее подходящий препарат в зависимости от его дозировки и типа входящего в его состав гестагена. Как правило, практически значимой таблица определения фенотипа является при назначении ОГК второго поколения, ибо, в соответствии с вышеприведенными требованиями к современным препаратам, все ОГК третьего поколения являются низкодозными, а различия в степени их андрогеничности не столь существенны по сравнению с таковыми между первым, вторым и третьим поколениями ОГК. Несомненно, врач, консультирующий по вопросам гормональной контрацепции, помимо оценки состояния пациентки должен оценить и все преимущества и недостатки предлагаемого метода предохранения. Как известно, не существует «безопасных» препаратов, определенный риск имеется и при приеме ОГК, и этот риск не может быть проигнорирован.

Однако, следует правильно оценить его степень. В табл. 17 показан относительный риск смерти от самых различных причин (по Guillebaud J. The Pill. 1994, Hatcher R.A., Guest F. et al. Contraceptive Technology. Atlanta G.A., p. 157, 1990).

Таблица 17

Относительный риск смерти при приеме ОГК

Причина	Ежегодный относительный риск смерти
курение	1:200
езда на мотоцикле	1:1000
езда на автомобиле	1:6000
плавание на яхте	1:6000
альпинизм	1:7500
игра в футбол	1:25 000
применение тампонов (токсич. шок)	1:350 000
половой акт	1:50 000
прием ОГК некурящими старше 35 лет	1:63 000
прием ОГК курящими старше 35 лет	1:16 000

Таким образом, из приведенных данных очевидно, что риск при правильном приеме и адекватном подборе ОГК, по сравнению с другими факторами, является минимальным. Даже этот

минимальный риск можно еще в большей степени снизить при соблюдении определенных правил: правильный выбор препарата для наиболее подходящей группы женщин; назначение низкодозных современных высокоэффективных препаратов; предоставление полного информационного и клинического обслуживания; обеспечение адекватного наблюдения, т.е. выявление новых факторов риска, измерение АД, анализ шеечного мазка и маммологическое исследование.

Чистые прогестины

Альтернативой применению комбинированных ОГК является прием препаратов, содержащих только один гестагенный компонент — чистые прогестины (ЧП). Это позволяет снизить число неблагоприятных системных воздействий на организм, однако значительно снижает и приемлемость данного вида гормональной контрацепции. Как правило, это связано с нарушениями менструального цикла — в особенности, с межменструальными кровянистыми выделениями.

Несмотря на то, что в литературе отсутствуют сведения о каких-либо серьезных нарушениях состояния здоровья, связанных с длительным приемом ЧП, в Великобритании и США только около 8% женщин пользуются этим методом предохранения. Как правило это женщины более старшего возраста, лактирующие, курящие и те, кому комбинированные ОГК по тем или иным причинам противопоказаны. ЧП не влияют на свертываемость крови или способность агрегации форменных ее элементов и являются методом выбора для женщин с гипертонией. Как уже упоминалось выше, прогестагены предыдущих поколений способны повышать толерантность к глюкозе, однако, не настолько, чтобы увеличить потребность в инсулине у женщин с сахарным диабетом, как это отмечается при приеме комбинированных ОГК.

В отличие от комбинированных ОГК, таблетированные ЧП (мини-пили) состоят только из одного стероидного компонента — гестагена (как правило, это левоноргестрел, норэтистерон или норгестрел). Недавно группой голландских исследователей было объявлено о создании таблетированного ЧП, содержащего прогестаген третьего поколения — дезогестрел в дозе 75 мкг (Boen PGLH, Hickling D.J. et al. A POP with desogestrel. 2nd Congress ESC, 1992). Контрацептивная надежность этой группы препаратов существенно ниже таковой у комбинированных ОГК (индекс Перля составляет от 0,6 до 4%), поэтому на сегодняшний день единственным абсолютным показанием для ЧП является контрацепция в период лактации. Тем не менее, в Великобритании

15% всех женщин, применяющих ОГК (среди них 22% женщин моложе 25 лет) предпочитали именно ЧП, считая их более приемлемыми для себя.

Прием рекомендовано начать уже спустя 21—28 дней после родов. Тем не менее ЧП также могут быть показаны для женщин, которым противопоказан или неприемлем прием комбинированных ОГК (диабет, гипертония, очаговая мигрень, побочные эффекты, связанные с применением эстрогенов, курение в возрасте старше 35 лет).

Механизм действия ЧП полностью до конца не выяснен, он несколько отличается от такового у комбинированных ОГК, не обладает способностью центрального воздействия на гипоталамо-гипофизарную циклическую секрецию гонадотропинов, а заключается в сгущении цервикальной слизи, что затрудняет пассаж сперматозоидов и снижает их пенетрационную способность, а также вызывает затрудняющие имплантацию оплодотворенной яйцеклетки изменения эндометрия. Доказано наличие определенного влияния на перистальтику маточных труб. Известно, что при приеме ЧП более 45—50% пациенток имеют нормальные овуляторные циклы. К примеру, при назначении норэтистерона лишь у 16% женщин наблюдается полная супрессия овуляции, у 23% — торможение развития фолликула, у 21% — недостаточность лютеиновой фазы, а у 40% — нормальные овуляторные циклы (Landgren B.M., Ditzerfalusy E. Hormonal effects of 300 mg norethysterone minipill. Contraception., 21(1), 87—113, 1980).

При применении ЧП был обнаружен и лютеолитический эффект в отношении желтого тела, что манифестировалось снижением эскреции прегнандиола.

В ряде работ указывается на некоторое прямое антиовуляторное действие ЧП, а также на их способность снижать скорость движения сперматозоидов в маточных трубах (Блюменталь П., Макинтош П. 1995). При гистологическом исследовании эндометрия можно обнаружить весьма характерные для действия ЧП изменения: он тонкий, с компактной стромой и отсутствием стромального отека — это обуславливает создание неблагоприятных для имплантации оплодотворенной яйцеклетки условий. Изменение активности реснитчатого эпителия маточных труб, увеличение его моторики при применении ЧП способны также влиять на миграционную и оплодотворяющую способность сперматозоидов и яйцеклетки.

Следует помнить, что максимальный эффект ЧП достигается спустя 3—4 часа после приема, в течение 16—19 часов наблюдается его персистенция и почти исчезает через 24 часа. Положительные и отрицательные стороны применения ЧП приведены в табл. 18.

Особенности чистых прогестинов

Достоинства метода	Недостатки метода
<p>быстрая эффективность</p> <p>не влияет на половой акт и партнера</p> <p>пониженный риск осложнений и побочных эффектов</p> <p>не влияет на лактацию</p> <p>положительное действие при альгодисменорее, эндометриозе и проч.</p> <p>уменьшение риска развития рака эндометрия</p> <p>уменьшение риска развития доброкачественных новообразований молочных желез</p> <p>легко обратимый метод, быстрое восстановление фертильности</p> <p>не создает риска тромбозов</p> <p>незначительный эффект на функции печени</p>	<p>меньшая по сравнению с комбинированными ОК надежность</p> <p>вероятность появления нерегулярных кровотечений и кровянистых выделений</p> <p>возможна прибавка в весе</p> <p>эффективность снижается при взаимодействии с рядом медикаментов</p> <p>не защищает от заболеваний, передающихся половым путем</p> <p>требует ежедневного приема</p> <p>ошибки в приеме снижают эффективность</p>

Противопоказания к приему ЧП

Абсолютные противопоказания

- наличествующая или подозреваемая беременность (ВОЗ класс 4), несмотря на низкую дозу стероида в ЧП, во избежание риска врожденных пороков развития или самопроизвольного выкидыша прием препаратов противопоказан;
- злокачественные опухоли молочных желез, т.к. они являются гормоночувствительными новообразованиями;
- острые заболевания печени, т.к. снижение ее функций может затруднить метаболизм гестагенов, входящих в состав ЧП;
- кровотечения из половых путей неясной этиологии во избежание ошибок в диагностике эктопической беременности, цервикита или опухолей половых органов;
- сердечно-сосудистые заболевания (поражение коронарных артерий или артерий Виллизиева круга головного мозга);
- эктопическая беременность в анамнезе;
- злокачественные опухоли половых органов.

В отношении последнего противопоказания, согласно рекомендации ВОЗ (1996 г.) имеется возможность его переноса в разряд относительных для применения в курсе предоперационной подготовки.

Относительные противопоказания

— артериальная гипертония при уровне АД в 140-179/90—109 мм рт. ст.— женщины с гипертонической болезнью могут применять ЧП, т.е. не обнаружено статистически достоверной зависимости увеличения АД при приеме данного типа гормональных контрацептивов, однако эти пациентки требуют дополнительного контроля при назначении ЧП из-за возможного снижения уровня липопротеинов высокой плотности и связанным с этим риском сосудистых осложнений (ВОЗ класс 2): периодически повторяющиеся головные боли, фокальные мигрени без очаговой симптоматики; инсулинозависимый диабет без сосудистых осложнений; гиперлипидемия; текущая стенокардия или же наличие ее в анамнезе; нерегулярные, но необильные маточные кровотечения; депрессия в анамнезе — при нарастании симптомов депрессии необходимо решить вопрос о смене метода контрацепции из-за возможного действия гестагена на процесс ее развития; недиагностированные заболевания молочных желез (до постановки диагноза); цервикальная интраэпителиальная неоплазия; холестаз в анамнезе, обусловленный хроническим обструктивным холециститом; легкая форма цирроза печени; прием рифампицина, гризеофульвина или противосудорожных препаратов.

Стоит запомнить, что применение ЧП не требует ограничения при тромботическом анамнезе (варикозные расширения вен конечностей, поверхностные тромбофлебиты), ибо доказана ведущая роль эстрогенов при данной патологии (ВОЗ, класс 1), неосложненных заболеваниях желчного пузыря, курении в возрасте старше 35 лет, длительной иммобилизации и заболеваниях клапанного аппарата сердца (подострый эндокардит).

Побочные эффекты применения

Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами при приеме ЧП являются нерегулярные, мажущие кровянистые выделения, а также аменорея, головные боли и масталгия (Материалы МФПС 1993). При развитии аменореи необходимо, в первую очередь, исключение беременности (особенно эктопической ее формы). В случае ее подтверждения (и при намерении вынашивания) следует объяснить женщине, что малые дозы гестагенов не наносят вреда плоду (не вызывают аномалий развития).

При отсутствии беременности необходимо разъяснить женщине причину развития аменореи (уменьшение поверхности эндометрия при длительном приеме гестагенов). Нет необходимости и в индуцировании менструального кровотечения назначением ОГК. Известно, что мажущие межменструальные кровянистые выделения при приеме ЧП встречаются у 15—20% пациенток в течение первых трех месяцев применения данных препаратов (Блюменталь П.Д., Макинтош Н., 1995) однако, менструальноподобные выделения становятся более регулярными спустя 6—12 циклов приема, более 50% пациенток имеют продолжительность цикла от 25 до 35 дней.

В ряде случаев в первые 6 месяцев приема могут отмечаться и ретенционные кистозные образования яичников, развивающиеся из-за задержки атрезии фолликулов — они, как правило, бессимптомны, обнаруживаются лишь при гинекологическом обследовании и не требуют лечения или прекращения приема ЧП.

Так как обычно используемые в ЧП гестагены второго поколения (левоноргестрел, норэтистерон) обладают сравнительно высокой андрогеничностью по сравнению с таковой гестагенов третьего поколения, их применение иногда вызывает некоторое увеличение массы тела и появление угревой сыпи или незначительного гирсутизма. Иногда появляющаяся при применении ЧП масталгия обычно самопроизвольно проходит спустя 2—3 месяца от начала их приема.

По мнению ряда авторов не имеется доказательств неблагоприятного воздействия ЧП на факторы свертывания крови, величину артериального давления и риск развития венозного тромбоза. Тем не менее, следует учитывать, что женщины с сахарным диабетом, принимающие ЧП, нуждаются в более тщательном контроле своего заболевания. Из-за отсутствия эстрогенного действия ЧП не повышают риска тромбообразования у данной группы пациенток, однако их прием требует увеличения дозы противодиабетических препаратов, в связи с этим следует поставить в известность врача-эндокринолога, наблюдающего женщину. Кроме этого, была доказана теоретическая опасность влияния ЧП на липидный обмен при сахарном диабете, поэтому данный вид гормональной контрацепции не рекомендован диабетикам с сосудистыми осложнениями (ВОЗ класс 3).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты;
нарушения менструального цикла — аменорея, олигоменорея (28—35%), развитие ретенционных кист яичников, внематочная беременность, головные боли, метеоризм. Не обнаружено связи с развитием рака молочных желез, увеличением массы тела и тромбоэмболическими осложнениями, 43—56% женщин,

принимающих ЧП, не имеют побочных эффектов вовсе. Индекс Перля в данном исследовании составил 0,43. Доказано, что полноценное первичное консультирование способно значительно увеличить приемлемость ЧП, несмотря на довольно высокую частоту побочных эффектов.

Прием препаратов, содержащих гестагены, можно прекратить в любой день цикла. При переходе с ЧП на ОГК первую из блистера таблетку необходимо принять в первый день менструального кровотечения. При обратном переходе — первая таблетка ЧП принимается на следующий день после приема последней ОГК.

Взаимодействие с лекарствами

В отличие от комбинированных эстроген/гестагенных препаратов, эффективность ЧП практически не снижается при одновременном их применении с антибиотиками, за исключением рифампицина, который стимулируя активность ферментов печени, способен снижать надежность этой группы контрацептивов.

Пропущенные таблетки

Из-за особенностей состава ЧП следует помнить, что эффективность этих препаратов (в отличие от комбинированных ОГК) снижается уже через 3—4 часа после пропуска таблетки — таким образом, даже столь короткий промежуток времени после пропуска приема ЧП требует применения дополнительных мер предохранения в течение, как минимум, следующих 48 часов.

Если с момента пропуска таблетки прошло менее 3 часов, женщине следует как можно быстрее принять забытую таблетку. При пропуске свыше 3 часов необходимо принять пропущенную таблетку и в ближайшие 48 часов применять дополнительные методы предохранения, а после полового акта в период пропуска рекомендовать посткоитальную контрацепцию.

ОГК и канцерогенез

Многочисленные исследования, проведенные в последние 10 лет показали, что прием ОГК не только надежно предохраняет от наступления нежеланной беременности, но и оказывает защитное действие в отношении развития таких новообразований, как рак эндометрия и яичников.

Рак яичников является одной из наиболее частых причин гибели гинекологических больных, по ряду данных, только в

Великобритании ежегодно диагностируется около 5000 первичных больных с этой патологией (Brinkhuis M., Meijer G.A., 1995) (табл. 19).

Таблица 19

Частота развития рака яичников в развитых странах

Страна	Частота на 100 000 женщин
Скандинавия	15.3
Нидерланды	14.6
США	12.3
Франция	8.2

Одной из теорий развития этого заболевания является т.н. «теория непрерывной овуляции», согласно которой возможность зачатия путем оплодотворения непрерывно созревающих фолликулов не реализуется в обществе по социальным и иным причинам. Даже небольшая травматизация поверхностного эпителия яичников может явиться существенным фактором риска появления атипии.

В последние годы было показано, что ОГК играют протективную роль в развитии таких злокачественных новообразований женской половой сферы, как рак яичников и эндометрия. По данным одних исследователей, у женщин, в течение 2 лет принимавших высокодозные ОГК, наблюдалось снижение относительного риска развития рака эндометрия до 0,4%, по результатам других — этот риск снижается на 7,5% за каждый год приема, причем протективный эффект сохранялся как минимум еще в течение 15 лет (Henderson B.E., Ross R.K., et al. 1993) (табл. 20).

Таблица 20

Изменение относительного риска развития рака эндометрия в зависимости от длительности приема ОГК (по Derman R. 1992)

Длительность приема ОГК	Относительный риск (95% CI)
неприменявшие	1,0
принимающие менее 1 года	0,7-0,8
принимающие от 1 до 5 лет	0,5
принимающие более 5 лет	0,4

При наблюдении протективного эффекта в отношении рака эндометрия у новейших низкодозных препаратов было получено полное ему подтверждение, т.к., по ряду мнений, в основе этого эффекта лежит сохранение регулярных менструальноподобных кровотечений. Более того, если женщина принимает ОГК и после достижения ею 35 летнего возраста, этот относительный риск снижается в еще большей степени (Baird D.T., Glasier A.F., Hormonal contraception., New England J. of Medicine., vol. 328, 21., p. 1543-1547, 1993).

В этих же исследованиях было продемонстрировано коррелирующее с уменьшением дозы стероидов снижение относительного риска развития рака яичников до 0,2 после 10 лет применения ОГК. Следует отметить, что данное злокачественное новообразование имеет показатель летальности до 70% у пациенток в возрасте до 54 лет. Протективный эффект ОГК против рака яичников, по данным многочисленных исследований, был сохранен по меньшей мере в течение 15 лет после прекращения приема препаратов, однако механизм его действия до настоящего времени не прояснен (Мануилова И.А., Лечебные аспекты гормональной контрацепции, М., 16, стр. 1993), (табл. 21).

Таблица 21

Изменение относительного риска развития рака яичников в зависимости от длительности приема ОГК

Длительность приема ОГК	Относительный риск (95% CI)
неприменявшие	1.0
ранее применявшие	0.6 (0.4-0.9)
принимающие менее 3 мес.	1.0 (0.5-0.9)
принимающие от 3 до 11 мес.	0.7 (0.4-0.8)
принимающие от 1 до 2 лет	0.8
принимающие от 3 до 4 лет	0.5
принимающие более 5 лет	0.4 (0.2-0.6)

Из приведенной таблицы следует, что у женщин, применяющих ОГК, по сравнению с теми, кто никогда не использовал данный метод контрацепции, риск развития рака яичников снижается до 40% после нескольких лет приема, достигая 60% снижения через 5 и более лет.

Также неясной остается связь между приемом ОГК и развитием карциномы шейки матки. Обычно последнюю связывают с

эндоцервикальной гиперплазией, одной из причин которой может являться гестагенный компонент ОГК (Vessey Lawless M. et al., Neoplasma of the cervix uterus and contraception — a possible adverse effect of the pill., Lancet, ii, 930-934, 1983). Также вероятность развития рака шейки матки при применении ОГК связывают с дозой стероидов и длительностью их применения. В проведенном (Vessey., 1983) в течение 8 лет исследовании 10 000 женщин было выявлено, что риск злокачественных неопластических образований за этот срок увеличился до 2,0 (по сравнению с ВМС) и все 113 случаев аденокарциномы шейки матки наблюдались у принимавших ОГК. Однако, в другой работе, проведенной ВОЗ (1985), было показано лишь незначительное увеличение относительного риска возникновения карциномы шейки матки (до 1,21,5) у применявших ОГК более 5 лет, что, по мнению авторов, находится близко к популяционным показателям. В большинстве современных работ утверждается, что ОГК могут играть лишь роль кофакторов в развитии рака шейки матки. Подобными кофакторами также были признаны: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров без применения барьерных методов (которые оказывают протективное воздействие), герпетическая (тип 2) и папилломатозно-вирусная инфекции и ряд других обстоятельств. Эти факторы, связанные с половой передачей онкогена, гораздо в большей мере увеличивают риск развития новообразования, чем было продемонстрировано в работе Vessey.

Иногда можно встретить предположения о связи между приемом ОГК и появлением аденокарциномы именно у молодых женщин, однако, эта связь исключительно слаба.

Таким образом, нельзя утверждать о существенной угрозе развития рака шейки матки при приеме ОГК. Для уменьшения имеющегося риска появления данной патологии в мировой практике используется несколько простых методов наблюдения за пациентками группы риска развития рака шейки матки: а) перед назначением ОГК (или как можно быстрее после начала его приема) необходимо произвести исследование шеечного мазка и кольпоскопическое исследование, которые следует повторить через 1 год; б) оптимальным сроком повторного исследования шеечного мазка при длительном применении ОГК является интервал в 3 года; в) женщины с повышенным риском развития рака шейки матки (герпетическая и папилломатозно-вирусная инфекция, частая смена половых партнеров, отягощенный семейный онкоанамнез и т.д.) подлежат более тщательному наблюдению при назначении им ОГК.

Не имеется убедительных данных и о зависимости развития хорионкарциномы или трофобластической болезни от приема

ОГК. В настоящее время этот вопрос является еще недостаточно изученным, однако ряд работ предлагает утверждение, что частота возникновения данной опухоли при приеме ОГК у женщин после пузырного заноса не отличается от таковой у пациенток, не применявших данный метод контрацепции.

Наиболее бурные дискуссии в течение последних десятилетий ведутся вокруг вопроса о зависимости частоты развития фиброзно-кистозной мастопатии и рака молочной железы от приема ОГК. Указанные заболевания молочной железы составляют одну из серьезных проблем во всем мире. Фиброзно-кистозная мастопатия является наиболее часто встречающимся типом патологии молочных желез, и ее особенность заключается как в довольно частых обострениях, так и в необходимости проведения дифференциальной диагностики с злокачественной неоплазией. Согласно статистическим данным, фиброзно-кистозная мастопатия встречается у более, чем 50% женщин, находящихся в пременопаузе, причем пик ее развития находится в промежутке от 36 до 45 лет (McGonigle K.F., Huggins G.R., Oral contraceptives and breast disease. Fertil. Steril. vol. 56, 5, p. 799-820, 1991). Более того, некоторые виды этого заболевания напрямую связывают с повышенным риском развития рака молочной железы. К примеру, из 500 000 биопсий ткани молочной железы, ежегодно проводимых в США по поводу фиброзно-кистозной мастопатии, более 10% составляет аденокарцинома у женщин до 40 лет и примерно 1 из 3 биопсий у женщин старше 60 лет. Рост числа заболевших раком молочной железы с 1982 по 1989 гг. составил примерно 4,5% в год (National Cancer Institute Annual Statistics Review/Bethesda. Maryland? National Institute of Health. 1989).

Несмотря на огромное количество работ, на сегодняшний день вопрос о зависимости развития рака молочной железы от приема ОГК остается окончательно не выясненным. Имеющиеся на сегодняшний день данные о подобной взаимосвязи весьма противоречивы (табл. 22).

Проведенное в 1989 году в Великобритании национальное исследование (National Case Control Study) также установило наличие определенного риска развития рака молочной железы именно у молодых (до 25 лет) женщин, принимавших ОГК, однако этот риск существенно снижался к 30—35 годам. Относительная величина риска была оценена в 3:1000 женщин, однако, следует отметить, что этот показатель в популяции равен 2:1000 женщин (UK National Case Control Study. Oral contraceptives and breast cancer risk in young women. Lancet, pp. 973-982, 1989). Проведенное в конце 80-х годов в США подобное исследование

Таблица 22

Величина относительного риска развития аденокарциномы молочной железы у женщин, применяющих ОКК, по данным различных исследований

Автор	Относительный риск (95% CI)
Pike et al. 1981	1.2 (0.7—1.9)
Kelsey et al. 1981	0.9
Brinton et al. 1982	1.1
Harris et al. 1982	1.0
Vessey et al. 1983	1.0 (0.8—1.2)
Hennekens et al. 1984	1.0 (0.9—1.2)
Rosenberg et al. 1984	1.0 (0.8—1.1)
Talamini et al. 1985	0.7
Cash et al. 1986	1.0 (0.9—1.1)
Paul et al. 1986	0.9
La Vaccia et al. 1986	1.1
Pike et al. 1988	1.6
Vessey et al. 1989	1.74
CASH Study 1989	1.1
UK CCS 1993	1.3

(Cancer and sex hormone Study — CASH) было не в состоянии подтвердить существование повышенного риска канцерогенеза при приеме ОКК.

Тем не менее, проведенные в последние годы исследования, посвященные этому вопросу (США, Великобритания, Франция) на основании собственных данных и анализа англо- и франкоязычной медицинской литературы с 1975 года дали заключение об отсутствии существенного увеличения риска развития рака молочной железы. В связи с этим научная группа ВОЗ опубликовала в 1993 г. заключение об отсутствии необходимости внесения изменений в практику назначения ОКК в работе служб планирования семьи из-за опасения возникновения этого заболевания.

Наиболее вероятным для появления данной патологии было обозначено время между менархе и первой доношенной беременностью. Однако, увеличение этого риска не столь значительно, чтобы делать какие-либо заключения об опасности приема ОКК.

В оценке возможного влияния комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов прежде всего следует учитывать на-

личие длительного периода между началом развития карциномы и ее клиническими проявлениями. Также необходимо учитывать и известные факторы риска развития данного неопластического заболевания: прием ОК до первой доношенной беременности, возраст моложе 25 лет, раннее менархе и поздние роды. Немалую роль в оценке степени риска может играть и отягощенный семейный анамнез пациентки, а также наличие фиброзно-кистозной мастопатии. Важным фактором является и состав применяемых ОК, его дозировка и длительность применения.

Из изложенного следует, что действительно, большинство проведенных исследований не показывало существенного увеличения риска развития рака молочных желез при приеме ОК ни в одной возрастной группе (включая и женщин до 35 лет). Объяснением этому могут служить как недостатки статистического учета подобных осложнений у молодых женщин, применяющих гормональные контрацептивы, так и другие подобные причины. Довольно убедительно звучит и предположение о том, что если ранее существовавшие гормональные противозачаточные таблетки и были способны несколько увеличивать риск развития рака молочных желез, то новые низкодозные ОК минимизируют этот риск за счет свойственной им меньшей частоты вызывания метаболических нарушений в организме. Это позволяет рекомендовать их и молодым женщинам и подросткам без ограничения длительности приема. Подтверждением этому является результат исследования некоторых авторов, утверждающих, что ОК, содержащие прогестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел и норгестимат), обладают самым минимальным риском развития карциномы молочных желез из-за их выраженного влияния на SHBG (Pike, Henderson B.E. et al., Breast cancer at young women and use of oral contraceptives. Lancet pp. 926-929, 1989, Derman R., 1992).

Также не имеется убедительных данных за то, что женщины, страдающие фиброзно-кистозной мастопатией (или же обладающие отягощенным данным заболеванием семейным анамнезом) и принимающие ОК, обладают повышенным риском развития рака молочных желез по сравнению с применяющими ОК в популяции в целом. Доказано, что чем чаще женщина будет осматриваться врачом и подвергаться маммографическому исследованию, тем этот риск меньше.

Таким образом, на основе анализа мировой литературы, посвященной данному вопросу, можно сделать вывод, что молодые женщины, вне зависимости от паритета, не подвергаются существенному риску развития рака молочных желез.

Известно, что меланома (рак кожи) является одной из наиболее быстро прогрессирующих злокачественных новообразований

у человека. Косвенным фактом, позволяющим предположить участие гормонов в ее развитии является то, что наиболее часто ее возникновение приходится на репродуктивный возраст. Первоначально проведенные в начале 70-х годов исследования предполагали незначительное увеличение частоты данного заболевания среди женщин, применяющих ОК, однако более поздние разработки продемонстрировали отсутствие подобной связи. Однако, на сегодняшний день этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Можно заключить, что ситуация с возможностью канцерогенеза и приемом ОК является неоднозначной — мы имеем возможность убедиться, что применение современных низкодозных стероидных комбинаций значительно снижает вероятность развития некоторых злокачественных новообразований (рак яичника и эндометрия), в то время, как другие опухоли (рак шейки матки) обладают тенденцией к относительному увеличению частоты появления. Тем не менее, доказательств прямой причинной связи между приемом ОК и канцерогенезом на сегодняшний день не имеется. В мировой литературе описывается около 80 случаев развития аденомы печени при приеме ОК. Эта гепатоцеллюлярная аденома встречается исключительно редко и, как правило, имеет доброкачественное течение, однако разрыв опухоли с последующим кровотечением может представлять серьезную угрозу для жизни женщины.

Известно, что наиболее часто злокачественные новообразования печени (в частности, гепатоцеллюлярная карцинома) развиваются у лиц, перенесших вирусный гепатит. Исследования проведенные даже в наиболее эндемичных по этому заболеванию регионах мира не обнаружили зависимости между развитием рака печени и приемом ОК.

Восстановление фертильности после отмены ОК

На основании многолетних наблюдений мирового сообщества исследователей данного вопроса, был сделан вывод о том, что детородная функция у нерожавших женщин в возрасте до 30 лет, принимавших современные комбинированные ОК, восстанавливается в интервале от 1 до 3 месяцев после отмены препарата в 90% случаев, что соответствует биологическому уровню фертильности (Vessey M.P., Smith M.A. et al. Return of fertility after discontinuation of oral contraceptives. Brit. J. Fam. Plan., 11: 120-124, 1986). За этот временной интервал происходит быстрый подъем уровней ФСГ и ЛГ. На основании этих данных разрабо-

тана общая практика рекомендаций прекращения приема ОК за 3 месяца до наступления планируемой беременности (Loudon N. Handbook of FP).

Установлено, что если имеется более длительное (6 и более месяцев) восстановление фертильности, то оно не связано ни с типом, ни с дозой, ни с длительностью приема ОК, а по диагностическим и лечебным подходам не отличается от других видов вторичной аменореи. Поэтому ранее рекомендовавшийся для сохранения фертильности перерыв в приеме ОК на 1—3 месяца лишен основания.

Подобная вторичная аменорея встречается с частотой, не превышающей 1,5—2% и чаще, отмечается у пациенток, находящихся в раннем или же позднем репродуктивном периоде. Как известно, факторами риска развития вторичной аменореи являются: позднее наступление менархе, упоминания об эпизодах аменореи в анамнезе, дефицит массы тела (особенно связанный с нервной анорексией у подростков), частые нарушения менструального цикла. Нередко предрасположенность к вторичной аменорее может маскироваться регулярными менструальноподобными кровотечениями во время приема ОК. Женщины с отсутствием менструаций после приема гормональных контрацептивов должны обследоваться так же, как и пациентки с другими видами аменореи (Bassol S., Garza-Flores J./Review of ovulation return upon discontinuation of once-a-month injectable contraceptives. Curr. Med. Literature. Gyn. Obstet. Royal Society of Medicine., p. 17, 1994). Однако, после восстановления регулярного менструального цикла эти женщины вновь могут применять ОК. В случае же наличия менее 4 менструальных кровотечений за год прием ОК следует отложить до полного выяснения генеза аменореи — прежде всего необходимо исключение гипофизарной аденомы.

В настоящее время не имеется однозначного ответа на вопрос о существовании т.н. «ребаунд-эффекта», т.е. стимулирующего воздействия ОК на яичники. Многие зарубежные авторы со скептицизмом относятся к возможности наличия подобного действия гормональных контрацептивов, в то время, как отечественные исследователи считают, что одной из особенностей влияния ОК на гипоталамо-гипофизарную систему является, в ряде случаев, стимуляция активации функции яичников, которая зависит от дозы применявшегося препарата и длительности использования. Так, описано, что при приеме ОК в течение 6 мес. наблюдается вышеописанный стимулирующий эффект даже у пациенток с изначально нарушенной функцией яичников, который приводил к развитию беременности в 25—30% случаев.

Насколько физиологичны ОКК?

Довольно часто женщин, принимающих гормональные контрацептивы, и не имеющих при этом каких либо побочных эффектов не оставляет беспокойство по поводу физиологичности длительного подавления секреции собственных гормонов и менструального цикла. С одной стороны, несомненно, подавление овуляции с помощью экзогенно введенных гормонов не является физиологичным. Но с другой стороны, биологическая супрессия в течение длительного периода вынашивания беременности и лактации считается вполне физиологичной. Во времена до появления надежных контрацептивных средств весьма часто женщина не имела нормальных менструаций часто в течение нескольких лет подряд из-за следующих одна за другой беременностей. J. Guillebaud описывал случай, когда в одной из стран Центральной Африки врач был вызван к пациентке 36 лет по поводу маточного кровотечения. Исключив все другие причины, он пришел к выводу, что это обычная нормально протекающая менструация, чем несказанно удивил женщину, которая даже забыла, что такое явление, как менструальное кровотечение, существует в природе — у нее было 13 родов подряд в анамнезе!

Среди физиологов существует разное отношение к степени «физиологичности» менструального кровотечения — является ли оно нормой или патологией? С одной стороны этот процесс необходим для элиминации отторгаемого при циклических изменениях эндометрия — это норма. Но, с другой стороны, менструация имеет почти все признаки и патологии — боль, кровотечение, признаки воспаления в тканях эндометрия. Доказано, что ряд злокачественных новообразований, в частности, рак яичников, чаще развивается у женщин, имевших более или менее нормальных менструальный цикл (Curtzler J.F., Bornstein D., // Pathogenesis of cancer of ovary., Sydney., 1986). Возможно этот факт является одним из обоснований явления снижения риска развития некоторых новообразований, в том числе и рака яичников, при приеме ОКК.

Более того, при приеме ОКК в организме развиваются некоторые состояния, сходные с таковыми при беременности — к примеру, что может объясняться сходством изменений при приеме ОКК с таковыми при функционировании желтого тела беременности.

Известно, что искусственно синтезированные гормоны, входящие в состав ОКК обладают гораздо большими преимуществами в отношении как надежности, так и приемлемости, по сравнению с натуральными гормонами, которые пытались использовать в ранние годы создания противозачаточных таблеток. К тому

же дозировка современных низкодозных ОКГ составляет всего 30—35 мкг активного эстрогенного компонента.

J. Guillebaud отмечал, что многие люди, рассуждающие об опасности и «нефизиологичности» применения ОКГ являются курильщиками — при том, что в ОКГ содержится два вещества, по составу сходными с продуцируемыми организмом, а при курении в организм вводится по меньшей мере 2000 нефизиологичных компонентов, при этом ряд из них обладает значительным индексом канцерогенности. Более того, противозачаточные таблетки принимаются орально — ни одно существо из животного мира не в состоянии поглощать пищу или химические вещества через легкие. Так что же является более физиологичным?

Порядок приема ОКГ

В рекомендациях, составленных еще Пинкусом и широко применявшихся до начала 80-х годов, указывался порядок ежедневного приема по 1 таблетке начиная с 5 дня менструального цикла. С появлением более современных низкодозных препаратов в мире установилась практика начала ежедневного приема в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом с 1-го дня цикла. В этом случае, даже у пациенток с укороченным циклом, прием препаратов предотвращает созревание фолликула и овуляцию яйцеклетки. Имеются разные мнения относительно приемлемости старой и новой схем приема препаратов. Ряд авторов (Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства. М. 1993) считает прием ОКГ с 5-го дня цикла более предпочтительным из-за его большей физиологичности — отсутствия изменений длительности менструального цикла. Методом выбора для решения этой проблемы также возможно применение хорошо зарекомендовавшей себя в прошлом схемы приема, разработанной А.Г. Хамасуридзе, основанной на подборе ОКГ в соответствии с индивидуальными особенностями менструального цикла пациентки. Сущность этой схемы состоит в том, что первая таблетка назначается с 5-го дня цикла, а затем их количество соответствует числу дней менструального цикла до приема ОКГ за вычетом 7-дневного перерыва. Так, если женщина имела 32-дневный цикл, то она должна принять 25 таблеток (плюс 7 дней перерыва), а если цикл составлял 30 дней — 23 таблетки. Подобный порядок приема не меняет длительность менструального цикла, но он менее приемлем из-за того, что, как правило, стандартная упаковка ОКГ включает 21 (реже больше) таблетку. Из-за необходимости приема таблеток из различных упаковок возможны ошибки в приеме со всеми вытекающими из этого последствиями.

Также, следует помнить, что некоторые женщины имеют непостоянный по длительности менструальный цикл, который может быть укороченным, и на 5-й день, когда принимается первая таблетка, уже возможно наличие зрелого фолликула. При этом продуцируется настолько большое количество натуральных эстрогенов, что ОГК будет не в состоянии подавить пик ЛГ и овуляцию.

Таким образом, в ряде случаев, при приеме препарата с 5-го дня, возможно развитие беременности в первом же цикле. Для избежания этого в первом цикле приема по вышеуказанной схеме рекомендуется до 14-го дня включительно использовать дополнительные средства предохранения (презерватив).

В настоящее время в мире преимущественно используется методика назначения препарата с первого дня цикла — при данном порядке приема ОГК весьма эффективно подавляется процесс овуляции, что делает невозможным развитие беременности даже у женщин с укороченным менструальным циклом (МФПС, Планирование семьи. М. Эрус, 19, стр. 1992). Применение этой методики приема уже не нуждается в дополнительных средствах предохранения, что значительно повышает приемлемость ОГК. Негативной стороной подобного приема препаратов является достоверное учащение мажущих кровянистых выделений в течение первых месяцев приема. Это может объясняться искусственным укорочением менструального цикла; в дальнейшем, при завершении процесса адаптации организма, экзогенно вводимые гормоны, содержащиеся в препарате, берут менструальный цикл под надежный контроль. На эту особенность приема препаратов всегда следует обращать внимание пациентки, подчеркивая, что, несмотря на возможное ослабление контроля цикла, методика приема ОГК с первого дня обеспечивает высокую надежность и удобство, т.к. не требует дополнительных мер предохранения.

Как известно, на сегодняшний день существуют две формы расфасовки ОГК — в блистеры по 21 и 28 таблетке. Признано, что 28-дневный прием (где 21 таблетка содержит стероиды, а 8 являются плацебо) является более приемлемым для женщины (препарат принимается без перерыва), ибо существенно снижает риск пропуска 1—2 таблеток в начале цикла, что является одной из наиболее частых ошибок 21-дневного порядка приема. При 21-дневном порядке приема, в случае пропуска нескольких таблеток в начале цикла, женщина уже не может быть абсолютно уверена в гарантированном предохранении (особенно на первой неделе после пропуска) и ей в течение 14 дней придется применять дополнительные барьерные методы контрацепции.

Помимо обычного приема по схеме 21—7—21, современные монофазные препараты позволяют при необходимости отложить время наступления очередной менструальноподобной реакции. Существует два вида подобной отсрочки — кратковременная (1—2 цикла) каникулы, спортивные соревнования, отпуск и длительная (3-х цикловой режим) — т.е. прием по три упаковки препарата без перерыва (вместо 12 менструальноподобных кровотечений в год у пациентки будет лишь 4). Для длительной отсрочки применяются только монофазные ОГК. Показаниями к отсрочке времени наступления менструальноподобной реакции являются: выраженные головные боли во время менструальноподобной реакции; обильные меноррагии; наружный генитальный эндометриоз (особенно при приеме прогестагендоминантных комбинаций с целью лечения); эпилепсия (снижение уровней стероидов может провоцировать наступление приступов); подозрение на снижение эффективности ОГК (при одновременном приеме других препаратов); желание женщины.

Несколько сложнее порядок приема таблеток с целью отсрочить очередную менструальноподобную реакцию при использовании трехфазных ОГК. В этом случае рекомендовано после приема всех таблеток из первой упаковки 21-дневного препарата, из последующей использовать только семь последних таблеток, что позволит отложить менструацию всего на 7 дней. Следует помнить, что трехфазные гормональные комбинации, рассчитанные на 28-дневный прием, в последних 7 таблетках содержат плацебо. Некоторые методические указания содержат рекомендации, заключающиеся в последовательном приеме без семидневного перерыва упаковки трехфазного ОГК, а затем монофазного, с последующим переходом на монофазные противозачаточные таблетки. Такой порядок позволит отложить наступление менструальноподобной реакции на 21 день. Подобный порядок (с пропуском до 3 менструальноподобных реакций) не оказывает отрицательного воздействия на организм женщины. При назначении такой схемы необходимо не только сообщить пациентке о его безвредности, но и информировать ее о позитивных сторонах рекомендованного приема.

Послеродовая контрацепция

Женщины после родов относятся к группе повышенного риска непланируемой беременности из-за того, что лактация не обладает достаточно высокой контрацептивной надежностью, а обязанности по выхаживанию новорожденного часто не остав-

ляют женщине времени для занятия собственным здоровьем. Поэтому для широкого внедрения послеродовой контрацепции необходимо как можно раньше начать подготовку женщин к послеродовой контрацепции путем широкого распространения информации о доступности методов таковой в женских консультациях, послеродовых отделениях акушерских стационаров; распространение соответствующей литературы, написанной доступным языком и подразумевающей наличие выбора того или иного приемлемого метода; проведение в рамках образовательных мероприятий для работников практического здравоохранения специально посвященных послеродовой контрацепции семинаров на основе последних достижений отечественной и зарубежной науки и практики.

Следует помнить, что лактирующим женщинам рекомендованы в качестве гормональной контрацепции только чистые прогестины (мини-пили). Если же женщина не лактирует или предпочитает искусственное вскармливание новорожденного, то ей уже на 21—28 день после родов можно рекомендовать низкодозные ОК.

Интергенетический интервал

Величина срока между родами существенно влияет на показатели материнской и детской смертности, а также на выживаемость новорожденных. Всемирной Организацией Здравоохранения признано, что оптимальный показатель интергенетического интервала должен составлять не менее 2 лет, а наиболее оптимальный промежуток между родами 2.5—3.5 года — это условие позволяет снизить материнскую и детскую смертность в 2 раза. Более того, при несоблюдении перерыва между родами менее, чем в 2—2.5 года, частота развития позднего гестоза, слабости и дискоординации родовой деятельности, а также задержки внутриутробного роста плода и кровотечений в родах увеличивается в 2 раза и более. Современные средства контрацепции позволяют не только соблюсти адекватный интергенетический интервал, но и предлагают много неконтрацептивных преимуществ, о которых сообщалось выше.

Ряд исследований показал, что ребенок, появившийся на свет менее, чем через 2 года после рождения своего предшественника, имеет в 2—2.5 раза больше шансов умереть в неонатальном возрасте, чем ребенок, родившийся через больший промежуток времени. Имеется большая вероятность того, что ребенок, зачатый вскоре после рождения своего предшественника, окажется недоношенным — следовательно, имеет больше шансов умереть.

Посткоитальная контрацепция

К сожалению, в реальной жизни довольно часто имеется необходимость того или иного экстренного вмешательства для предотвращения нежеланной беременности в результате т.н. «неприкрытого» полового акта. Доказано, что вероятность развития беременности в этом случае колеблется от 3% до 26% в течение всего цикла и от 7 до 30% в пери- и овуляторный период последнего.

Показания

Временным интервалом, позволяющим применить тот или иной метод посткоитальной контрацепции, является промежуток от 24 до 72 часов. Показаниями к посткоитальной контрацепции могут являться нижеследующие состояния: незащищенный половой акт (coitus interruptus или нарушения эякуляции); разрыв кондома или диафрагмы; полное или частичное выпадение ВМС; необходимость удаления ВМС; применение только спермицидов; при приеме ОГК, если пропущено 3 и более таблетки; при недавнем приеме тератогенов (живых вакцин, цитостатиков); изнасилование; при первом половом сношении.

Следует отметить, что применение гормональной посткоитальной контрацепции не противопоказано женщинам с эктопической беременностью в анамнезе (ВОЗ, 1996 г.).

Перед назначением посткоитальной контрацепции необходимо выяснить дату первого дня последней менструации, длительность менструального кровотечения, дату и время полового акта и наличие противопоказаний к тому или иному виду посткоитальной контрацепции.

Противопоказания

Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, нарушения мозгового кровообращения, стенокардия, острые приступы мигрени с фокальными неврологическими нарушениями); избыточный вес тела; артериальная гипертензия — более 180/110 мм рт.ст.; тромбозамболические состояния; ранняя стадия беременности; период реконвалесценции; серьезные заболевания, сопровождающиеся энзимными нарушениями печени и желтухой; частое применение посткоитальной гормональной контрацепции.

Ранее в арсенале врача имелось несколько методов посткоитальной контрацепции, которые включали в себя: назначение высоких доз эстрогенов (Morris et al., 1971) — стильбестрола по 25—50 мг в течение 4-6 дней или динаэстрола 10 мг (Szontagh F., Sas M., Oral progestagens and hormonal contraception., Budapest.,

1969). Также применялись комбинации 2,5 мг динэстрола и 0,2 мг этинодиола диацетата или назначение диэтилстильбестрола по 25 мг в течение 5 дней.

Механизм контрацептивного действия при назначении высоких доз эстрогенов заключался в ускорении пассажа яйцеклетки по маточным трубам, стимуляции лютеолиза и торможении имплантации оплодотворенного яйца. Однако эти схемы вызывали большое количество побочных эффектов, связанных с приемом эстрогенов (тошнота 40—76,5%, болезненность молочных желез 12—24,4%, головные боли наблюдались у 10,4—19,7% женщин).

Назначение высоких доз гестагенов для изменения сократительной активности маточных труб, торможения каптации сперматозоидов и угнетения имплантации в результате биохимических изменений в эндометрии. Как и при назначении высоких доз эстрогенов, основным механизмом действия при назначении высоких доз прогестагенов в прерывистом режиме для посткоитальной контрацепции заключается в десинхронизации физиологических циклических изменений менструального цикла, что приводит к развитию «менструального хаоса» (Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология, М., 1996).

В настоящее время и этот метод не рекомендован ВОЗ (особенно подросткам и молодым женщинам) как имеющий множество осложнений в виде метrorрагий с последующей дисменореей (вплоть до аменореи). Несмотря на то, что подобный метод посткоитальной контрацепции зарекомендовал себя с наилучшей стороны, препаратом, широко известным в нашей стране является венгерский «Постинор», содержащий 4 таблетки по 0,75 мг левоноргестрела. Проблема заключается также и в том, что по данным опроса, проведенного в сотрудничестве с научно-консультативным отделом МОНИАГ среди фармацевтов Московской области, этот препарат широко доступен и на практике продается без рецепта врача. Женщины, приобретающие таким образом данный препарат, зачастую не в состоянии правильно понять изложенные в прилагаемом вкладыше сведения, что нередко приводит к передозировке. Особенно опасной такая ситуация является для подростков — применение метода высоких доз гестагенов не только наносит ущерб еще окончательно не сформировавшейся гормональной системе подростка, но и способно надолго сформировать отрицательное отношение к гормональной контрацепции как таковой.

Что же можно предложить в качестве посткоитальной контрацепции сегодня? Это, прежде всего, прием комбинированных ОК по методу Юзпе, который подразумевает прием в течение первых 36 часов после «неприкрытого» полового акта дозы ОК,

равной 100 мкг этинилэстрадиола и 500 мкг левоноргестрела (2 таблетки типа «Бисекурин»). (Некоторые авторы определяют этот временной интервал в 24—72 часа). Ровно через 12 часов (временной фактор важен!) подобный прием следует повторить. Однако, этот метод был описан для применения высокодозных ОК, в переложении его для современных препаратов можно рекомендовать в те же временные рамки прием 3 таблеток современных низкодозных ОК типа «Микрогинон», «Силест» или «Марвелон». В основе этого метода лежит т.н. клаудогенический или постовуляторный эффект, заключающийся в деструкции гаметы (зиготы), блокировании процесса nidации оплодотворенной яйцеклетки. Частота развития беременности при соблюдении всех вышеописанных правил не превышает 1-4% в зависимости от того, на какой стадии менструального цикла имел место половой акт. В настоящее время метод Юзпе широко рекомендован МЗМП РФ в методических указаниях «Применение ОК для профилактики нежеланной беременности у подростков» (1995) (Серов В.Н., Краснопольский В.И., Пауков С.В., М., 1995). Некоторые руководства содержат рекомендации по использованию «Даназола» в дозе 1200 мг, разделенной 12 часовым интервалом на 3 приема. В процессе консультирования по вопросам гормональных методов предохранения необходимо обязательно затрагивать и аспект посткоитальной контрацепции — особенно это значимо при работе с подростками. Важным является напоминание о том, что подобный метод предохранения является экстренным, «пожарным» и его не следует применять более 1 раза в год. Следует объяснить пациенткам, что альтернативой применению посткоитальной контрацепции является правильно подобранный метод регулярного предохранения от беременности.

Вторым методом современной посткоитальной контрацепции является введение в первые 5 суток после «неприкрытого» полового акта любого доступного внутриматочного контрацептива для предотвращения nidации и имплантации в эндометрий оплодотворенного яйца. Несомненно, несмотря на большую эффективность по сравнению с гормональным (метод Юзпе малоэффективен спустя 72 часа) этот метод имеет ограничения, сходные с таковыми при рекомендации ВМС (отсутствие родов в анамнезе, пороки развития и дефекты влагалища и шейки матки и т.д.).

Об эффективности гормональных методов посткоитальной контрацепции сложно судить, однако известно, что она на 90-95% снижает риск наступления нежеланной беременности. Широкому распространению методов назначения высоких доз эстрогенов или прогестагенов способствовала высокая частота

побочны
ничение
На с
тальной
(RU486)
ется сте
введение
реторну
вать про
фазу ци
ции эндо
феприст
Назначе
вать про
лютеино
ное кров
тва (до 1
ляет счи
менением
или одно
приема
при отсу
ния како
димо про
В нек
нию семь
методе по
во по кон
данный в

побочных эффектов (тошнота, рвота), а также временное ограничение эффективности (до 24 ч.).

На сегодняшний день наиболее надежным методом посткоитальной контрацепции является назначение мифепристона (RU486) при сроке задержки в 4—5 недель. Мифепристон является стероидным производным норэтистерона. Однократное его введение в ранней лютеиновой фазе цикла предотвращает секреторную пролиферацию эндометрия. Эта способность блокировать процесс овуляции при назначении его в фолликулярную фазу цикла и предотвращать развитие секреторной пролиферации эндометрия в лютеиновую фазу объясняет применение мифепристона как средства для посткоитальной контрацепции. Назначение этого препарата в середине цикла позволяет прерывать процесс овуляции, а при приеме в среднюю и позднюю лютеиновую фазу (24—26 день) — стимулировать менструальное кровотечение. Ежедневное введение малых доз этого вещества (до 1 мг), сопровождающееся подавлением овуляции, позволяет считать мифепристон альтернативой контрацепции с применением чистых прогестагенов. Данный препарат принимается или однократно в дозе 600 мг на 27-ой день цикла или же в 3 приема по 200 мг с 23 по 27 день цикла. Следует помнить, что при отсутствии менструации в течение 3 недель после назначения какого-либо метода посткоитальной контрацепции необходимо провести тест на наличие беременности.

В некоторых изданных ранее руководствах по планированию семьи можно встретить упоминание о мини-аборте, как о методе посткоитальной контрацепции (Хэтчер Р. и др. Руководство по контр. 1994), однако на сегодняшний день в этом аспекте данный вопрос не рассматривается.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОРАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ В РОССИИ

Как было упомянуто выше, одной из задач концепции планирования семьи является оптимизация показателей народонаселения, что является одним из инструментов решения многих как социальных, так и демографических проблем.

Однако, с конца 60-х годов в европейской части России, как и в других европейских странах, идет характерный активный процесс старения населения за счет уменьшения рождаемости и увеличения числа граждан пожилого возраста. Одновременно с этим, на ухудшение демографических показателей влияют рост материнской и детской смертности, снижение числа родов и рост числа аборт. Так, по данным Госкомстата, в 1995 году население РФ составило 148,1 миллиона человек, что на 164,4 тысячи (0,1%) меньше, чем в предыдущем. В 1994 году показатель смертности населения составил, по данным А.Д. Царегородцева, 15,7%, при том, что показатель естественного прироста населения в этом году был равен минус 6,1%. В том же 1994 г. годовое снижение численности населения было равно 60 тысячам (0,04%) человек, что подтверждает наметившуюся с 1992 года тенденцию преобладания смертности над рождаемостью, а средняя продолжительность жизни по России равнялась 64,2 года (у мужчин — 57,3 года, у женщин — 71,1 года), т.е. разница составила 13,8 лет. Для сравнения, в странах Западной Европы в 1994 г. этот показатель был 76,7 лет. Изменилась за последние годы и структура смертности населения: из общих потерь обращают на себя внимание травмы и отравления — 45,7%, 11,8% — заболевания перинатального периода, 9,9% — новообразования, 9,5% — болезни сердечно-сосудистой системы и 9,5% — врожденные аномалии развития.

Указанные причины привели к тому, что в 1995 году в 53 регионах России уровень рождаемости стал ниже уровня воспроизводства популяции. Несомненно, огромную роль в формировании этой негативной тенденции играют такие причины, как экономический кризис, переживаемый страной, низкая сексуальная культура населения, рост числа разводов и аборт на фоне резкого снижения уровня жизни, а также недостаток контрацептивов и отсутствие отечественного производства современных противозачаточных средств. Чем же в перспективе гро-

злит подобный оборот событий? Приведенные данные ясно демонстрируют потенциальную угрозу постепенного вырождения населения России, и этот процесс на сегодняшний день имеет, прежде всего, чисто экономическую причину. Так, было подсчитано, что сегодня рождение 1 ребенка переводит семью за черту бедности в 34% случаев, второго — в 47%, третьего — в 72%. (Фролова О.Г. Семья в России., № 1, 1994). Отражением этого могут служить и следующие показатели: в 1994—95 гг. 6,5% женщин в возрасте 22—44 лет не имели детей, 55,1% имели одного ребенка, 38,4% — имели 2 и более детей. В то же время при анализе огромных статистических массивов было доказано, что при наличии 1 ребенка в семье численность популяции уменьшится вдвое уже через 23 года, при двух детях — через 365 лет.

Другой, также экономически обусловленной, причиной ухудшения демографической ситуации в России является ухудшение репродуктивного здоровья населения. Состояние этого здоровья определяется, прежде всего, общим физическим состоянием женщины — показано, что в последние 5 лет индекс здоровья населения значительно снизился за счет неблагоприятной экологической обстановки, недостаточно сбалансированного питания, влияния психических и физических стрессов. Так, частота развития железодефицитных анемий среди женщин за последние 7 лет возросла в 4,5 раза, составив от 30 до 60% патологии беременных (Ваганов Н.Н., ПС. № 3, стр. 1—4, 1993). И как следствие этого, частота нормальных родов в России на сегодняшний день, по данным МЗМП РФ, равна всего 25—45%.

Упомянутое снижение общего индекса здоровья населения весьма ярко демонстрируется показателями репродуктивного здоровья девушек-подростков. Так, ряд работ, проведенных отечественными исследователями, показал, что патология репродуктивной системы наблюдается у 7—12% девочек и девушек. Эти цифры были обусловлены такими заболеваниями, как хронический тонзиллит и тонзилэктомия в год менархе, ожирение или дефицит массы тела, ревмокардит, коллагенозы, туберкулез и др. (Богданова Е.А. Репродуктивное здоровье подростков. ПС. № 3, стр. 12—14, 1993).

Из приведенных цифр очевидно, что целый ряд крупных потерь можно было бы избежать, как показывает опыт развитых стран, путем создания и приоритетного развития такого важного компонента оздоровления народонаселения, каковым является служба планирования семьи. Чем же грозит женщине непланируемая беременность, когда она ни социально, ни физически не готова произвести на свет здоровое потомство?

Одним из следствий этого является то, что на сегодняшний день беременность и роды в России в 60% случаев протекают при наличии экстрагенитальной патологии, у 2/3 этих женщин патология носит хронический характер (Демографический ежегодник, М., 1991). Гинекологическая заболеваемость составляет от 45 до 65% женщин фертильного возраста — на первом месте стоят воспалительные заболевания (50—55%), далее — миомы матки, дисменорея и опущение половых органов (Фролова О.Г. Проблемы аборта и контрацепции у женщин групп социального риска. Планирование семьи. № 4, стр. 25—27, 1995).

В некоторых развивающихся странах причиной смерти каждой третьей погибшей женщины являются осложнения родов или аборта. В 1995 году по данным ВОЗ и ЮНИСЕФ в мире по этой причине погибло 585 000 женщин, что на 80 000 больше, чем в 1994 г. Следует отметить и тот факт, что 99% погибших жили в странах с малоразвитой службой планирования семьи. В последние годы и в России обращается пристальное внимание на проблему материнской смертности, что в немалой степени обуславливается вышеописанной неблагоприятной демографической ситуацией. Так, по данным Госкомстата, показатели материнской смертности за последние годы составили на 100 000 живорожденных от 50 до 54,7.

Следует принимать во внимание разброс этого показателя по территории — в 1992 году он составил от 14,11 в Новгородской области до 106,52 в Калмыкии, Читинской и Кемеровской областях. В структуре материнской смертности 9,2% занимает внематочная беременность, 24,3% — аборт, 14,1% — кровотечения во время беременности и родов. Значимым фактором является то, что 69,1% умершим во время беременности и родов женщинам данная беременность была противопоказана, а адекватная контрацепция не назначена (Фролова О.Г., Токова З.З. и др., Материнская смертность. Вестник акушера-гинеколога, № 1, стр. 3—8, 1994, Перфильева Г.Н. там же стр. 8—9). Особенно значимой проблема нежеланной беременности является для молодых и юных женщин. Исследования показали, что 48% девушек-подростков страдают теми или иными отклонениями в состоянии здоровья, что в дальнейшем может оказывать существенное негативное влияние на их генеративную функцию.

В настоящее время в стране отмечается стабильное увеличение числа родов среди юных женщин — с 28,3% в 1986 г. до 43,6% в 1994 г. По данным МЗ РФ (1994) в стране имело место до 1500 родов у матерей моложе 16 лет, у 16-тилетних — 9000, 17-тилетних — 30 000. Удельный вес детей, рожденных этими женщинами, составил от 2,3 до 5,2% от общего числа родившихся.

Подобная тенденция характерна и для других стран — так, в развитых странах Запада наивысший уровень подростковой фертильности составляет 114 беременностей на 1000 девушек-подростков (10 на 100 в Голландии, 69 на 100 в Великобритании).

В мире ежегодно, по данным МФПС, рожают около 15 миллионов девушек-подростков, а 5 миллионов прибегают к операции аборта. При этом в России ежегодно прерывают беременность около 40 000 девушек до 17 лет. Эти цифры особенно значимы при учете того, что подростки из-за своей физической (несовершенство строения костного таза, незавершенность формирования иммунной системы) и психологической незрелости при беременности достоверно чаще страдают от таких осложнений, как самопроизвольный выкидыш, кровотечение в родах и недонашивание. У этой группы пациенток статистически более часто развиваются поздние анемии, токсикозы второй половины беременности, включая преэклампсию и эклампсию. Известно, что нередким осложнением подобных родов является развитие синехий, обусловленное незрелостью шейки и тела матки. Так, по нашим наблюдениям, в Уральском регионе РФ риск преждевременного прерывания беременности в возрастной группе 15—18 лет возрастает в 1,3—13,7 раза при популяционной значимости — 6,6—31,5%. Все вышеперечисленные факторы представляют угрозу как для жизни матери, так и существованию внутриутробного плода. К примеру, в Нигерии 72% смертности среди женщин в возрасте 15—17 лет обусловлено осложнениями абортов и родов. Данные, собранные в 13 различных африканских странах свидетельствуют о том, что 39—72% всех осложнений аборта приходится на долю пациенток 12—17 лет (материалы МФМП ПС. № 3, стр. 6—9, 1993). Весьма часто эти осложнения связаны непосредственно с процедурой производства искусственного аборта — у подростков инфантильная шейка матки легко повреждается при механической дилатации во время операции, что в дальнейшем обуславливает привычное невынашивание и преждевременные роды. Немаловажными факторами роста числа абортов у подростков является и увеличение темпов урбанизации населения, что характерно и для нашей страны, снижение роли семьи, влияние ранее повсеместно распространенного директивного метода воспитания.

Как показывает мировой опыт, ошибочным является мнение об отсутствии необходимости сексуального воспитания детей, а также то, что подобное воспитание повышает нежелательный интерес к вопросу половых отношений. Классический подростковый возраст, по определению ВОЗ 1965 года ограничен 10—19 годами (многие авторы считают, что подростковый возраст

начинается с момента появления вторичных половых признаков), а приведенные ниже данные демонстрируют, что значительная часть подростков уже имеет опыт сексуальных отношений. Опросы показывают, что в нашей стране 25% школьников в возрасте 15—18 лет уже имели сексуальных контакты, а число их в ПТУ составило 65% среди девушек и 85% среди юношей. Для сравнения, в Германии эти данные выглядят следующим образом: 10% сексуально активных школьников в возрасте 15—17 лет и 70% — в возрасте 19 лет, в США 18% мальчиков и 6% девочек имели половые контакты до достижения 14-летнего возраста. (Runnebaum R. The androgenicity of oral contraceptives: the young patients concern., 2nd Congress of European Society of Contraception, May, 1992, Athens, Greece., p. 3) (Материалы МФПС. ПС. № 3, стр. 6—9, 1993). Тем не менее, число аборт у подростков в этих странах составляет от 13 до 30% от общего числа аборт (Dreyfus R. Consequence of Pregnancy and induced abortion in teenagers., 2nd Congress of European Society of Contraception May, 1992. Athens, Greece. p. 2).

Так, по нашим наблюдениям, в Москве до 32% женщин в возрасте от 15 до 19 лет нуждаются в предохранении от нежеланной беременности, при том, что в браке состоят лишь 8% из них. Ежегодно по России прерывают беременность до 40 000 девушек в возрасте до 17 лет, что составляет от 15 до 18% от поступивших в стационары для прерывания беременности. Если у женщин после 18 лет на каждые 100 родов в 1994 году было произведено 225 аборт, то у подростков эти показатели равны 10 родам на 100 аборт. При этом, по данным социологических опросов, каждая пятая женщина психологически не настроена на применение какой либо контрацепции. Число аборт на 1000 девушек 15—19 лет в 1991 г. — 60,9, в 1992 — 57,5 при среднем показателе по России — 63,7 (1992). В крупных городах число аборт почти в два раза превышает таковое в сельской местности. Как правило, факторами обуславливающими рост числа аборт у подростков в поздних сроках являются: игнорирование реальности ситуации, возникающей при беременности, а также желание скрыть беременность от окружающих.

Как и в большинстве развитых стран мира, в России постепенно увеличивается возраст первого вступления в брак, что приводит к росту добрачной сексуальной активности. По данным Е.В. Брюхиной, почти половина юных беременных в возрасте 16—17 лет негативно оценивала семейные отношения своих родителей. Раннее начало половой жизни для них обуславливалось стремлением выйти из-под опеки родителей. 80% из них имели сведения о контрацептивах, но сознательно их не приме-

... (Брюх
... акушер
Приведе
... подростков
... существующ
... семейных
... Цель сексуа
... ного здоров
... с помош
... нежеланной
... ощихся по
... просвещени
... трацепции
... последнее и
... мость сифил
... году в 76 ра
... меемся и в
... ставлять ком
... особенностях
Нельзя с
... юного матер
... сится к юны
... мешает их с
... пятствием д
... ретения усто
Ежегодно
... причем поло
... обученными
... тенденциями
... планировани
... тва. В табл.
... демонстрирующ

Показатели
Абсолютное число аборт
Мини-аборты
удельный вес
мини-абортов
Число на 100
женщин ферт
возраста

няли. (Брюхина Е.В. Беременность и роды у подростков., Вестник акушера-гинеколога, № 1, стр. 10—15, 1994).

Приведенные цифры о количестве родов и абортс среди подростков в России показывают, что ошибочным является и существующая практика сексуального образования лишь на уровне семейных пар, а не в общеобразовательных учреждениях. Цель сексуального образования — это сохранение репродуктивного здоровья и достижение осознанной сексуальной свободы, т.к. с помощью полученных знаний возможно предотвращение нежеланной беременности, аборта а также заболеваний, передающихся половым путем. Правильно проводимое сексуальное просвещение не должно ограничиваться лишь вопросами контрацепции и сведениями о венерических заболеваниях (хотя последнее и имеет немалое значение из-за того, что заболеваемость сифилисом среди подростков (15—18 лет) возросла в 1994 году в 76 раз по сравнению с 1992 г., (причем та же тенденция имеется и в отношении заболевания гонореей), оно должно представлять комплекс сведений о биологических и психологических особенностях отношений полов.

Нельзя обойти вниманием и чисто психологический аспект юного материнства — весьма часто общество негативно относится к юным матерям, особенно матерям-одиночкам, что часто мешает их социальной адаптации в обществе и является препятствием для получения полноценного образования или приобретения устойчивых навыков для работы.

Ежегодно в мире производится 35—55 миллионов абортов, причем половина из них производится некомпетентными или необученными лицами. Особенно значимой, в связи с негативными тенденциями в экономике и недостаточным развитием службы планирования семьи становится этот вопрос и для нашего общества. В табл. 23 приведена динамика некоторых показателей, иллюстрирующая проблему абортов в Российской Федерации.

Таблица 23

Динамика абортов в России

Показатели	1991	1992	1993	1994	1996
Абсолютное число абортов	3608412	3530761	3476000	3060237	2540000
Мини-аборты	848122	856947	797270	794000	65900
Удельный вес мини-абортов	23,5%	26,2%	26,8%	26%	25%
Число на 100 женщин ферт. возраста	100,3	90,3	81,9	75,8	71,2

Продолжение таблицы 23

Показатели	1991	1992	1993	1994	1996
Число на 100 родов	199,4	214	217	201	190
Уд. вес у перво- беременных	5,2	5,2	6,4	6,0	5,1
Крим. аборт	13493	10157	7849	7536	5263
Постабортная смертность	276	276	225	186	172

В последние годы существования СССР показатель количества произведенных искусственных абортс составлял 181 на 1000 женщин фертильного возраста — другими словами, ежегодно в стране производилось 11—12 миллионов абортс (Visser, Bruyniks, 1993).

В России и сегодня каждые две из трех беременностей не предупреждаются, а прерываются путем искусственного абортс. Подобная тенденция негативно сказывается не только на здоровье, но и на показателях воспроизводства популяции в целом. Если в начале века женщина была способна предотвратить лишь одну из трех беременностей, то сегодня — две из трех. В последние годы, благодаря внедрению Государственной программы планирования семьи число абортс на 1000 женщин фертильного возраста снизилось с 81,9 в 1993 г. до 75,8 в 1994 г. Однако при сохраняющемся низком уровне рождаемости (1994-96) соотношение абортс к родам увеличилось в сторону роста первых (214 на 100 в 1993 г. и 217 на 100 в 1994 г.). В 1993 году роды составляли 31,3% от общего числа зарегистрированных беременностей, абортс — 65,9%. В 1994 г. — 32,2% и 65,2% соответственно (Фролова О.Г. Проблема абортс и контрацепции у женщин групп социального риска, Планирование семьи., № 4, стр. 25—27, 1995). В России мини-аборт в 1994 году составил 26% от всех абортс. Ежегодно около 190 тыс. женщин прибегают к абортс при первой беременности. Это ведет к ухудшению материнского и детского здоровья и росту числа бесплодных пар, количество которых достигает 12—20%.

В среднем каждая российская женщина в течение фертильного возраста имела от 2 до 3 абортс, причем более 10% произведенных абортс являются криминальными (Grebeshcheva I., Abortion and problems of family planning in Russia, Planned parenthood in Europe., 21,2, p. 8, 1992, Планирование семьи и проблема абортс в РФ: последние тенденции, 1995). Для 14% женщин в России аборт вполне приемлемое средство регулирования рождаемости и планирования семьи. Отрицательное значение имеет

и то, что мини-аборты делаются только в одном случае из 4, а медикаментозные аборты производятся в единичных случаях.

Собственные эпидемиологические исследования, проведенные в 1995—96 гг. в Москве и Санкт-Петербурге показали, что на показатель числа абортов может оказывать влияние и семейное положение пациентки — так средний показатель произведенных абортов у замужних женщин оказался выше (66,7%), чем у одиноких (33,1%), что подтверждается данными и других авторов.

Удельный вес мини абортов составляет около 26% от общего числа абортов (более 900 000 в год). Каковы же основные принципы борьбы с нежеланной беременностью и вызванными ею абортами? Прежде всего это организация службы как консультативной, так и лечебной помощи женщинам, а также широкое распространение образовательных программ для населения (особенно подростковой его части). Консультирование, проводимое как до, так и после аборта, в обязательном порядке должно включать тему контрацепции — необходимо предоставить исчерпывающую информацию о доступных методах предохранения, их эффективности и побочных эффектах.

Процесс последовательно проводимой политики охраны репродуктивного здоровья в странах Запада приводит к тому, что если в 1983 году в Великобритании 46—48% женщин, использующих ОГК составляли пациентки до 30 лет, то десять лет спустя их число увеличилось до 67—68,7%. В 1992—93 гг. больше половины российских женщин применяли традиционные методы контроля рождаемости (метод Огино-Кнауса, прерванный половой акт и т.п.), современные же методы контрацепции использовали лишь 18,7%, а каждая пятая женщина не предохранялась вовсе (Мануилова И.А., 1993). По нашим данным, только 19% мужчин и 20% женщин в крупных городах применяли противозачаточные средства при первом половом контакте. Результаты проведенных нами в 1995—96 гг. в Москве и Санкт-Петербурге опросов показали, что 60% женщин прибегали к операции искусственного аборта и у 2/3 роды были нежеланными, хотя 80% применяли те или иные методы контрацепции. Несмотря на то, что ВОЗ и ООН не считают аборт методом регулирования рождаемости, только 89% врачей в крупных городах России не рекомендуют его в этом качестве. Около 70% женщин согласны с утверждением, что рождение ребенка должно планироваться, что указывает их позитивную мотивацию и ответственное отношение к данному вопросу. Не использовали контрацепцию (т.е. были ориентированы на аборт) женщины до 20 и после 40 лет, незамужние или со стажем семейной жизни свыше 5 лет, неро-

жавшие или имеющие детей старше 10 лет, с низким уровнем образования и проживающие в неблагоприятных бытовых условиях или сельской местности. При этом, 66,3% из вышеперечисленных пациенток ведут регулярную половую жизнь достаточно высокой интенсивности (53,4% женщин имеют 2-3 контакта в неделю, 23,4% — один контакт) (Сибурина Т.А., Егорышева И.В. и др. Распространенность и мотивация использования различных видов контрацепции в Центральном районе. Вестник акуш. гинеколог. № 3, стр. 29—36, 1995). В табл. 24 изложены наиболее часто встречающиеся в России причины отказов от применения средств контрацепции.

Таблица 24

**Причины неиспользования методов контрацепции
замужними женщинами 20—49 лет в %
(Российский мониторинг здоровья населения, 1995)**

Причина	Годы	
	1992	1995
Желание родить ребенка	6,8	8,9
Бесплодие	31,0	25,2
Проблемы со здоровьем	16,3	19,0
Нерегулярная половая жизнь	20,9	23,9
Недоступность метода	1,4	0,9
Дороговизна метода	0,0	0,1
Неудобство в применении	4,2	6,8
Доступность аборта	10,0	9,0
Не смогли объяснить	9,5	5,1

В России различные методы контрацепции применяют около 61% замужних женщин в возрасте от 20 до 24 лет, этот показатель увеличивается до 73-75% в возрасте 25—39 лет, а затем снижается до 45% в группе женщин 45—49 лет — данные нуждаются в уточнении из-за несовершенства системы учета и мониторинга таких женщин в системе женских консультаций (Планирование семьи и проб. РФ, 1995). Статистика показывает, что для того, чтобы существенно повлиять на частоту производства аборт, показатель пользования контрацепцией должен быть не менее 45—50% женщин фертильного возраста.

Число женщин, входящих в группу риска развития нежеланной беременности составляет около 18%. 21% пациенток используют презервативы (всегда — 18%, иногда — 51%), пре-

рванный половой акт (14% и 46%) соответственно, ВМС — до 35%, ОГК (10% и 19% соответственно). Современные средства чаще применялись молодыми женщинами, живущими в западных областях России. Было обнаружено, что до рождения первого ребенка женщины с одинаковой частотой используют как современные, так и традиционные методы контрацепции, однако после родов чаще применяются первые (48—75% и 16—19% соответственно).

Интересная тенденция в последние годы была отмечена в отношении женщин к возможности применения тех или иных методов контроля рождаемости: хотели бы пользоваться ВМС — 47%, ОГК — 16—35,5%, презервативами — 14%, прерванным половым актом — 2%. Тем не менее, лишь 7% пациенток считает ОГК безвредными, а 43% — вредными (Lehert P., Pavlenko I., Remennick L., Visser A. Contraception in the former USSR: recent survey results on women's behaviour and attitudes/Planned Parenthood in Europe., 21, 2, p. 9-11, 1992). Начало подобному настороженному, а порой и откровенно негативному отношению к гормональной контрацепции было положено еще в начале 70-х годов письмом министра здравоохранения СССР, фактически ограничившим распространение этого метода в нашей стране. В результате этого не только население не имело адекватной информации о преимуществах данного метода контрацепции, но и по сегодняшний день около 39% специалистов не имеют четкого представления о противопоказаниях к применению ОГК или не видят разницы между осложнениями и побочными эффектами этого метода контроля рождаемости.

Причиной выбора именно ОГК являлось то, что по мнению женщин, применяющих или желавших бы применять этот метод контрацепции, данное средство удобно и эффективно.

Однако, для многих женщин в России нежелание применять ОГК обусловлено, по нашим данным, также подтвержденными и другими авторами (Сибурина и др. 1995) нижеследующими факторами:

- негативное отношение к приему гормонов;
- боязнь побочных эффектов (причем в большинстве случаев они определялись просто как «вред для здоровья»;
- некорректное информирование о преимуществах и недостатках метода;
- негативный опыт гинекологов и пациенток старших возрастных групп;
- относительная дороговизна метода (16,2—23,7%);
- необходимость строгой самодисциплины;
- малодоступность в аптечной сети (до 45,3%).

Тем не менее, в результате мероприятий, проводимых в рамках целевой программы планирования семьи, в 1996 году положительно относились к приему ОКГ уже 35,5% опрошенных, при том, что около 80% осознают необходимость применения контрацептивов.

Данные МЗ свидетельствуют, что для охвата гормональной контрацепцией хотя бы 10% женщин необходимо закупить за рубежом не менее 40—45 млн. циклов ОКГ. В реальности, как показывают данные последних 3 лет, эти закупки не превышают 13—17 млн. циклов, причем часть из них составляют морально устаревшие (а поэтому более дешевые) препараты предыдущих поколений, обладающие целым рядом побочных эффектов, существенно снижающих их приемлемость и дискредитирующих метод как таковой. Это одна из причин того, что частота применения ОКГ в нашей стране не превышает в среднем, по разным регионам, 3—5%.

Тем не менее, в 1994—95 гг. на реализацию Государственной программы планирования семьи было выделено 36,9 млрд. руб., что позволило довольно существенно, хотя и не так быстро как хотелось, достичь определенных результатов. За 3 года открыто 214 региональных центров ПС, на их создание пошел 41% средств, выделенных на программу ПС в 1994 году и 11% — в 1995. Основное количество средств (42% в 1994 и 63% в 1995) тратилось на закупку оральных гормональных контрацептивов.

В Москве и ряде городов и областей (Ижевск, Екатеринбург, Алтайский край, Башкирия, Тюменская обл.) даже официальные показатели применения ОКГ за последние годы в 1,7—4 раза выше среднероссийского уровня. Ниже будут приведены данные, демонстрирующие, как комплексное решение этой проблемы способно увеличить как число женщин, использующих такое современное средство, так и связанное с этим изменение показателей перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. По данным Ваганова Н.Н. и соавт. (1995), за последние 2 года в России число женщин, использующих этот вид контроля рождаемости, увеличился, в среднем, в 1,8 раза. Одновременно с этим отмечается и значительное увеличение числа практических врачей, не только положительно относящихся к назначению ОКГ, но и активно рекомендующих этот метод в повседневной клинической практике (Виссер А., Ременник Л. и др. 1994). Однако это увеличение в разных регионах имеет разные темпы: так, в Ленинградской и Новгородской областях увеличение среднего показателя применения ОКГ было равно 1,7 раза, а в Псковской и Саратовской областях — уже в 3,2—4 раза больше по сравнению с показателями 1990 года. Особого

внимания заслуживают регионы, где реализация программы планирования семьи проходит особенно интенсивно и успешно: увеличивается число мероприятий, направленных на повышение уровня знаний и квалификации акушеров-гинекологов и врачей других специальностей, изменение сложившихся представлений о планировании семьи и методах контроля рождаемости (особенно ОГК). Так, в Удмуртии и Алтайском крае число женщин, использующих ОГК, возросло за тот же период в 4,1 и 2,6 раза соответственно, составив уже к 1993 году 8,6% и 12,6%. В Екатеринбурге, где с 1993 года действует городской центр планирования семьи, активно работающий и с подростками, частота применения ОГК только за последний год возросла в 1,7 раза, а количество искусственных аборт (включая мини) снизилось с 1992 по 1995 гг. на 44,8% (Пауков С.В., Калюш А.В., Репродуктивное здоровье и контрацепция, Актуальные вопросы перинатологии, Екатеринбург, стр. 82—83, 1996). Как в регионах с уже работающей системой организации службы планирования семьи, так и в отстающих в этом вопросе областях отмечена интересная тенденция к сокращению числа женщин, применяющих ВМС при одновременном увеличении такового использующих ОГК — в Башкирии в 1990 г. показатели применения ВМС составляли 70,3 на 1000 женщин фертильного возраста, а в 1993 — 58, в Удмуртии — 74,7 и 48,4 соответственно. В ряде регионов страны подобное снижение составило до 55,4%. Данная тенденция отражает процесс переориентации пациенток с более традиционных для России методов контрацепции на более современные и совершенные, что начинает напоминать структуру контрацепции в странах Восточной Европы.

Следует отметить, что по данным МЗ за период с 1990 года число женщин, использующих ОГК в России увеличилось, в среднем, на 82% (в Москве — на 58,5%, Санкт-Петербурге — на 114,4%, а в Самарской области и Удмуртии — на 230 и 314,4% соответственно).

Благодаря внедрению программы и применению современных высокоэффективных средств контрацепции, в первую очередь, ОГК третьего поколения, в последние годы наметилась стойкая тенденция к постепенному снижению как числа аборт, так и рост числа женщин, применяющих вышеуказанные средства контроля рождаемости.

Так, в Алтайском крае уже в течение ряда лет действует разработанная система компьютерного мониторинга за ситуацией в области планирования семьи с учетом демографической, географической и экономической ситуации, которая позволяет отслеживать и соответственно корректировать данные о струк-

турах абортaв и контрацепции. По всей области действуют созданные кабинеты контрацепции при женских консультациях и поликлиниках, а также сельских участковых больницах. Координация их деятельности осуществляется краевым центром планирования семьи, на базе которого создан методический кабинет для населения по вопросам контрацепции. Результаты такого подхода к решению проблем, связанных с охраной репродуктивного здоровья женщин, отражены в следующих показателях: так, в 1992 году число абортaв достигло самого низкого показателя среди регионов Сибири и Дальнего Востока — 74,1 (среднее по России — 90,8), а уже в 1994 году абортaв снизились до 48,0 на 1000 женщин фертильного возраста. Количество абортaв у подростков к 1994 году было снижено на 37,3%, а в интенсивных показателях на 1000 девушек — с 96 до 61,4. В районах, где не проводилось внедрение программы планирования семьи число абортaв не снижалось, и даже имелась тенденция к их росту 1991 г. — 57,1 на 1000, 1994 — 87,5 на 1000. (Перфильева Г.Н., Организационные аспекты службы ПС на региональном уровне, ПС. № 2, стр. 9—11, 1993).

Другой иллюстрацией эффективности службы планирования семьи могут служить данные наших наблюдений, проведенные совместно с научно-поликлиническим отделением МОНИАГ: в Московской области в 1992 году было произведено 100 864 абортa, в 1993 г. — 98 846. В 1994 году, в рамках реализации Государственной программы планирования семьи, нами, совместно с научно-поликлиническим отделением МОНИАГ, проводилась широкая образовательная работа в виде выездных семинаров для врачей-гинекологов районных лечебных учреждений, коллоквиумов, посвященных вопросам контрацепции и организации службы планирования семьи, в которых приняло участие около 250 врачей-практиков, работающих в районных амбулаториях и стационарах. Как результат внедрения комплексной образовательной программы, число абортaв снизилось до 93746. Если от осложнений абортa в Московской области умерли в 1992 г. — 100 женщин, то в 1994 г. — 6. (Серов В.Н., Краснопольский В.И., Пауков С.В., Шаповаленко С.А. Применение оральной гормональной контрацепции для профилактики нежеланной беременности у подростков, (Вестн. Росс. Ассоц. акуш. гинеко. 4, стр. 16, 1995).

В нижеприведенной таблице отражены сводные показатели результатов работы службы планирования семьи в ряде крупных городов Российской Федерации за 4 года (данные облздравотделов 1995 г.).

Показатель	Колич
Материнская смертность на 100 000 живорожд.	
Абсолютное число абортaв	
из них мини-абортaв у подростков	
Число абортaв на 1000 женщин	
Совр. методы контрацепции	
ОГК, %	
ВМС, %	
Стерилизации	

Показатель	Количе
Общее число абортaв	
Криминальные абортaв	
Мини-абортaв	
Абортaв у подростков до 15 лет	
Абортaв от 15 до 19 лет	

Таблица 25

**Количественные показатели результатов работы
службы ПС в Самаре**

Показатель	Годы			
	1992	1993	1994	1995
Материнская смертность на 100 000 живорожд.	33,8	33,8	40,5	38,3
Абсолютное число аборт	81 802	74 008	65 914	57 021
из них мини-абортов	20 785	16 824	14 146	11 773
у подростков, %	10,2	9,9	9,5	8,4
Число аборт на 1000 женщин	94,1	89,5	78,3	65,4
Совр. методы контрацепции, %	25,7	29,9	32,8	32,9
ОГК, %	3,3	5,0	6,5	7,4
ВМС, %	22,4	24,9	26,3	23,4
Стерилизация	60	100	501	826

**Количественные показатели результатов работы
службы ПС в Екатеринбурге**

Показатель	Годы			
	1992	1993	1994	1995
Общее число аборт	30 409	27 200	24 118	20 995
Криминальные аборт	109	72	69	58
Мини-аборты	11 063	10 206	7671	7719
Аборты у подростков до 15 лет	87	60	39	22
Аборты от 15 до 19 лет	4315	3325	3122	2748

Приведенные цифры демонстрируют существенное снижение показателей материнской смертности, числа аборт (в том числе и среди подростков), а также заметный рост числа женщин, применяющих современные методы контроля рождаемости.

Одной из проблем в области широкого внедрения современных методов контрацепции, в том числе и ОК, является недостаточный уровень знаний медицинского персонала по данному вопросу, а также наметившийся дефицит высококвалифицированных специалистов. На сегодняшний день в России насчитывается около 35 000 акушеров-гинекологов, в то же время число акушеров за 1991—1994 гг. снизилось в 3 раза. И это при том, что мировая практика работы в клиниках планирования семьи показывает — основную часть работы с пациентками выполняют именно работники среднего медицинского звена.

По нашим данным первичные данные о контрацепции подростки Москвы и Санкт-Петербурга получили, в среднем, в 14,6—15 лет, что совпадает со средними показателями начала половой жизни (причем в подавляющем большинстве случаев источником получения этих данных является не медицинский работник).

Ситуацию с применением ОК могло бы улучшить, по мнению самих гинекологов, работающих в женских консультациях и регулярное проведение образовательных семинаров в этой области как для врачей, так и для среднего медицинского персонала.

Проведенные нами исследования показали, что большинство консультирующих по вопросам контрацепции врачей, помимо учета возраста, семейного положения, сексуальной активности пациентки, принимают во внимание и ее финансовое положение, стараясь в ряде случаев назначить менее дорогой препарат.

Чрезвычайно важным является не только регулярное снабжение служб планирования семьи достаточным количеством современных контрацептивов, но и созданием условий, позволяющих врачу провести полноценную консультацию по вопросу их применения. Эффективность ОК (а значит и популярность этого метода среди пациенток) в первую очередь связана с соблюдением правил их приема. Обращает на себя внимание то, что в результате получения информации из малокомпетентных источников (друзья, знакомые, коллеги) зачастую женщины используют тот или иной метод предохранения, который вовсе не оптимален для них и не учитывает их личностных особенностей.

По нашим данным, лишь 40—47% пациенток обсуждали проблемы контрацепции с врачом, 22—29% — с друзьями и в семье, а менее 10% — с половым партнером. Не менее интересны и данные, касающиеся выбора того или иного ОГК — лишь в 63—78,9% женщин следовали рекомендации врача, а в 42—44,4% — советам друзей и коллег. Только 52% опрошенных в 1995 году в Москве пациенток получили рекомендации по применению ОГК в районной женской консультации, несмотря на то, что большинство врачей, работающих в этих учреждениях в Москве и области, рекомендуют современные методы контроля рождаемости (23—31% — ОГК, 16—27% — ВМС). Интересные данные были получены относительно такого источника информации, как телевидение — несмотря на то, что почти 100% опрошенных женщин знакомы с рекламируемыми по телевидению препаратами, в достоверность информации верили лишь 48% респонденток со средним образованием и 18,7% — с высшим. Таким образом, растущее в последнее время число положительных отзывов о современных ОГК, в условиях России с ее особенностями передачи информации и использованием не своего, а заимствованного опыта, ведет и к увеличению числа женщин, бесконтрольно использующих данный метод контрацепции. Это угрожает как их собственному здоровью, так и репутации контрацепции в целом. Результатом этого явилось то, что около четверти пациенток (в основном это женщины с высшим образованием), применяющих ОГК, не консультировались по этому поводу с врачом, а приняли решение самостоятельно.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что широкое внедрение концепции планирования семьи при условии государственной поддержки позволит не только существенно изменить демографическую ситуацию в Российской Федерации за счет уменьшения числа аборт и связанных с ними осложнений, но и существенно увеличить индекс репродуктивного здоровья населения. Планово проводимая политика в области повышения уровня знаний как медицинского персонала, так и населения, позволит изменить эпидемиологические показатели применения методов контрацепции в сторону современной их части.

Новое в гормональной контрацепции

Контрацепция с применением стероидов высоко эффективна, относительно безопасна и проста в применении. Принимая во внимание то, что возможности разработки новых негормональных методов контрацепции довольно ограничены, ученые

сконцентрировали свое внимание на новых видах именно гормонального предохранения от нежеланной беременности, в том числе на тех, которые не используются орально. Это прежде всего позволяет избежать частичной метаболизации стероидов при их первичном прохождении через печень, снизить необходимую дозу гормонов и частоту развития описанных выше побочных эффектов. К таким разработкам относятся подкожные импланты, содержащие левоноргестрел (норплант и норплант-2, капронор), дезогестрел (импланон), ST 1435 (16-метилен 17-ацетоксил 19-нор 4-прегнин 3,20 дион), а также кольца, содержащие как ЧП (левоноргестрел в дозе 20 мкг/сут.), так и комбинацию половых стероидов.

С недавнего времени стало доступным комбинированное влагалищное кольцо, высвобождающее 120 мкг 3-кето-дезогестрела и 15 мкг этинилэстрадиола в сутки. Степень надежности данного контрацептива практически не отличается от таковой у таблетированного его вида. Эти кольца должны находиться во влагалище 3 недели, затем на 1 неделю удаляются — наступает менструальноподобная реакция. Как правило, одного кольца хватает на 9 циклов. Побочные эффекты те же, что и при ОГК (тошнота, гипертензия, нагрубание молочных желез). Наиболее часто описанное осложнение — самопроизвольная экспульсия кольца. Метод достаточно приемлем для большинства пациенток и их половых партнеров. Введение колец не вызывает трудностей. Подобный метод контрацепции может быть приемлем для женщин, не желающих или не способных, по тем или иным причинам (заболевания ЖКТ и проч.), использовать ОГК. Однако, на сегодняшний день не имеется достаточно данных относительно длительного воздействия половых стероидов на ткани влагалища и шейки матки.

Другим разрабатываемым в течение последнего десятилетия гормональным методом контрацепции являются высвобождающие гормоны ВМС (прогестасерт и ЛНГ-20). Изначально возникшие проблемы были связаны с необходимостью наличия высокой дозы прогестагена (левоноргестрела по 20 мкг/сут), что вызывало повышение риска эктопической беременности. В этом ВМС гормон высвобождался из силистиковой капсулы, содержащей 50% левоноргестрел, помещенной в обычную полиэтиленовую оболочку. Постоянное выделение прогестагена приводит к локальной супрессии эндометрия с минимальным подавлением процесса овуляции. Надежность этого метода после оценки семилетнего использования (индекс Перля) была оценена в 1,1 (у современных медьсодержащих ВМС — 0,31—0,34), хотя производителем назывались — цифры в 0,1—0,2 на 100 женщин/лет.

Однако было обнаружено достоверное снижение частоты менструальной кровопотери. Как и многие другие препараты пролонгированного действия, содержащие чистые прогестагены, наиболее частым побочным эффектом являлась аменорея, вызванная атрофией эндометрия в связи с деструкцией расположенных в нем эстрогенных рецепторов; частота ее развития составляет 20—57%. Овуляторная способность также снижалась незначительно, и 75% женщин, применявших гормоносодержащие ВМС, продолжали овулировать. Учитывая эти данные, в настоящее время подобные ВМС в основном рекомендуются женщинам старшего возраста с расстройствами менструального цикла — в данном случае возникает возможность неинвазивной терапии меноррагий в сочетании с довольно надежной контрацепцией.

Создание надежных методов гормональной контрацепции для мужчин является гораздо более сложной проблемой, чем создание таковых для женщин. Прежде всего это связано с недостаточной изученностью механизмов регуляции сперматогенеза, а также с прямой зависимостью таковых от сексуальной активности мужчины. Любой метод подавления гормональной активности семенников должен одновременно подавлять и эндогенную продукцию тестостерона, что может негативно сказываться на общей эндокринной регуляции организма мужчины. Давно известны предложения о введении экзогенного тестостерона для подавления циклической секреции ФСТ и ЛГ гипофизом и подавления таким образом сперматогенеза. Еще в начале 50-х годов в ходе экспериментального введения 25 мг тестостерона пропигоната был достигнут эффект азооспермии. Подобный метод ограничен только парентеральным (инъекционным) способом введения из-за возможного повреждающего влияния активных синтетических андрогенов (напр. метилтестостерона) на печень. В последующие годы достаточно широко был известен метод ежедневного внутримышечного введения 200 мг тестостерона энантата. В одном исследовании было установлено, что в этом случае полная азооспермия была достигнута лишь у 157 из 271 мужчин, и чаще более полный эффект был у представителей монголоидной расы по сравнению с таковыми европейской расы. Более высокие результаты были получены при применении комбинации тестостерона и антагонистов гонадотропин-релизинг-гормона — однако, в этом случае требовалось ежедневное инъекционное введение антагонистов, что было бы непрактично и значительно снижало приемлемость метода. Более того, наблюдаемые при применении данного метода изменения свертывающей системы крови, липидного метаболизма, а также увеличе-

ние предстательной железы не позволяют считать этот метод гормональной контрацепции для мужчин рассчитанным на длительное применение. Исходя из изложенного, на сегодняшний день перспективу создания надежного и безопасного гормонального контрацептива для мужчин можно считать весьма отдаленной.

Наиболее многообещающими из последних разработок методов гормональной контрацепции для женщин можно считать применение агонистов и антагонистов гормонов. Агонисты пептида гипоталамуса — гонадотропин-релизинг гормона (ГРГ) связываются с его рецепторами в передней доле гипофиза и, после незначительной изначальной стимуляции секреции ФСГ и ЛГ, обуславливают гипогонадотропное состояние за счет блокировки вышеупомянутых рецепторов. Отмечено, что созданные супераналоги гонадотропин-релизинг гормона в 50—200 раз более активны, чем нативный прототип. Стойкая ановуляция достигается при длительном интраназальном введении базерелина агониста гонадотропин-релизинг гормона. Этот метод может быть особенно показан для длительной контрацепции у лактирующих женщин, т.к. весьма незначительное количество базерелина проходит через гистогемический барьер в грудное молоко. Также испытан метод подкожного введения агонистов ГРГ — при таком назначении препарата был достигнут более значительный, чем при интраназальном применении, гонадотропиносупрессивный эффект. Длительность контрацептивного эффекта, в зависимости от дозировки, составляет до 3 месяцев. Однако, контрацептивный эффект наступает не сразу, а в течение первых недель. При длительном применении с созданием гипоэстрогении было обнаружено негативное влияние на структуру трубчатых костей и сердечно-сосудистую систему, что требовало назначения подобия гормонозаместительной терапии. Более того, при возможном неполном подавлении функции яичников и остаточной их активности может наблюдаться гиперплазия эндометрия и повышение риска развития его злокачественных новообразований.

Антагонисты половых стероидов, в частности, прогестерона, обладают многообещающим потенциалом регулирования фертильности. Известно, что прогестерон играет исключительно важную роль в процессах оплодотворения и развития беременности. Антагонисты прогестерона, в частности, упомянутый выше мифепристон, блокируют действие прогестерона на эндометрий, создавая неблагоприятные условия для оплодотворенной яйцеклетки. Сочетание мифепристона с простагландинами является высокоэффективным методом прерывания беременности в ран-

них сроках ее развития. Однако, из-за различных причин, в том числе и политического характера, этот метод не получил своего развития для применения в качестве контрацептива.

Интересны перспективы применения антагонистов ГРГ с целью контрацепции у мужчин. При наличии надежного и обратимого метода предохранения, мужчина мог бы играть более ответственную роль в регулировании количества членов семьи. В принципе, мужской гормональный контрацептив теоретически мог бы быть схожим с обычными ОГК, используемыми женщинами — подобный препарат должен был бы содержать прогестаген для супрессии секреции гонадотропинов гипофизом, а также андрогенный компонент для поддержания либидо и вторичных половых признаков (пример — комбинация медроксипрогестерона ацетата и тестостерона энантата). Однако, эксперименты показали, что подобная комбинация способна вызвать азоосперию только у 50—75% мужчин, даже при увеличении суточных доз. Установлено, что гораздо легче подавить овуляцию 1 яйцеклетки 1 раз в месяц, чем продукцию 1000 сперматозоидов, происходящую ежесекундно. Поэтому комбинации стероидов для достижения стойкого контрацептивного эффекта у мужчин на сегодняшний день не достаточно эффективны и не рекомендованы для рутинной практики в службах планирования семьи.

Попытки применения агонистов ГРГ в виде интраназального спрея или антагонистов этого гормона в виде инъекций у мужчин также показали, что азооспермия достигается лишь менее, чем у 40% исследуемых, что ненамного отличается от вышеописанных результатов назначения андрогенов. В то время, как прямое подавление гонадотропной функции гипофиза с помощью описанных методик оказалось малоприменимым для мужской контрацепции, был разработан и другой метод, заключающийся в непосредственном воздействии на семенники и придаток яичка. Активным веществом для этой цели был определен госсиполполифенольный желтый пигмент, содержащийся в корнях и побегах хлопка. Впервые контрацептивное действие госсипола было описано в ряде проводимых в 60-е годы эпидемиологических исследований в Китае, где была обнаружена зависимость развития мужского бесплодия от употребления в пищу продуктов, приготовленных на хлопковом масле. Первые клинические испытания (1972 г.) продемонстрировали эффективность назначения госсипола на основе ацетиловой или муравьиной кислот. Тем не менее, применение этого вида контрацепции ограничено развитием ряда серьезных побочных эффектов.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Торговое название и состав стероидных комбинаций,
применяемых для оральной гормональной контрацепции
(ЕЕ-этинилэстрадиол, М-местранол,
МПА-медроксипрогестерона ацетат)**

Название препарата	Доза эстрогена	Доза прогестагена
Норидей	0.05 мг М	норэтинодрона 1.0 мг
Ановлар (Ановиал)	0.05 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 4.0 мг
Гиновлар (Профиникс, Контровлар)	0.05 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 3.0 мг
Норлестрин (Эталонтил, Пролестрин, Орлест 2.5, Примозистон)	0.05 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 2.5 мг
Норинил (Аногенил)	0.05 мг М	норэтистерона 1.0 мг
Гиновлан (Экон)	0.05 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 2.0 мг
Трентовлан (Лорестрин 30)	0.03 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 1.0 мг
Неорлест	0.03 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 0.6 мг
Лоэстрин 20 Концеплан, Конлумин, Орто-Нетт, Орто-Новум 1/50, Перле, План митте, Реговар, Ультра Новулан)	0.02 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 1.0 мг

Продолжение приложения

Название препарата	Доза эстрогена	Доза прогестагена
Микропил	0.05 мг ЕЕ	норэтистерона 0.4 мг
Линдиол (Минилин, Ноновулен, Норациклин, Оргалутин, Овариостат)	0.05 мг ЕЕ	линэстренола 2.5 мг
Аконцен (Аконцепт, Нонконцен, Нокон)	0.1 мг М	хлормадинона ацетат 3.0 мг
Фемиген	0.05 мг М	хлормадинона ацетат 3.0 мг
Планор	0.05 мг ЕЕ	норгестринона 2.0 мг
Весталин М	0.1 мг ЕЕ	винилэстренолона 2.5 мг
Пиловал (Регловис, Ригловис М)	0.05 мг ЕЕ	квингестанола ацетат 0.5 мг
Агеновал	0.05 мг ЕЕ	МПА 4.0 мг
Гестровекс	0.05 мг ЕЕ	МПА 10 мг
Интекс	0.04 мг ЕЕ	МПА 2.0 мг
Протекс	0.02 мг ЕЕ	МПА 2.0 мг
Провест (Провестрал)	0.05 мг ЕЕ	МПА 10 мг
Агенорал (Анова, Лоцидан, Планиден, Овукал)	0.05 мг ЕЕ	мегестрола ацетат 4.0 мг
Нювакон	0.01 мг ЕЕ	мегестрола ацетат 2.0 мг
Овостат (Анациклин, Линдиолетт, Микроциклин, Миниол, Овореста, Прегнон 28)	0.05 мг ЕЕ	линэстренола 1.0 мг

Продолжение приложения

Название препарата	Доза эстрогена	Доза прогестагена
Анациклин	0.1 мг М	линэстренола 1.0 мг
Минилин	0.05 мг ЕЕ	линэстренола 2.5 мг
Рестовар (Гинотекс, Микро-Овостат, Минилиндиол, Мини- прегнон, Министат, Овореста М)	0.0375 мг ЕЕ	линэстренола 0.75 мг
Норквест	0.035 мг ЕЕ	норэтистерона 1.0 мг
Нелова	0.035 мг ЕЕ	норэтинодрона 1.0 мг
Бисекурин (Демулен 50, Овулен 1/50, Альфаме Е, Демилен, Эване, Гинорм, Хемовулен, Неовулен, Овулен-Новум)	0.05 мг ЕЕ	этинодиола диацетат 1.0 мг
Демулен	0.035 мг ЕЕ	этинодиола диацетат 1.0 мг
Инфекундин	0.05 мг ЕЕ	норэтинодрела 1.0 мг
Нон-Овлон (Ановулаторио, Берлигест, Целапил, Эстроинор, Миновлар, Норит, Орлест, Зоран, Розанил, Пролестрин)	0.05 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 1.0 мг
Бревикон (Бревинор, Концеплан митте, Модакон, Норминест-Фе, Овисмен)	0.035 мг ЕЕ	норэтистерона 0.5 мг
Овидон (Стеридил-Д, Анфертил, Денован, Эугинон, Энавор, Феменал, Фолинетт,	0.05 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.250 мг

Названия
Гентрол
Неогент
Нордиол
Овлар, С
Примовл
Регунон
Эдивал,
Неогентр
Ригевидо
Эгогин, Ф
Гинатрол,
Микровла
Неомонова
Овоплекс,
Минизист
Дуолутон
Ло-Фемин
Марвелон
Дезоген, М
Мерсилон
Силест (Ор
Анель, Вие
Минулет (Ф
Фемоден-Е
МНОГОФА
Двухфазнь
Антеовин (Е
Бинордиол,
Секвуларум
Перикурсал

Продолжение приложения

Название препарата	Доза эстрогена	Доза прогестагена
Гентрол, Моновар, Неогентрол, Неовлар, Нордиол, Новогинон, Овлар, Овран, Примовлар)		
Регунон (Гравистат-125, Эдивал, Минулес, Неогентрол)	0.05 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.125 мг
Ригевидон (Ан-На, Эгогин, Фоллимин, Гинатрол, Микрогинон, Микровлар, Минидрил, Неомоновар, Неовлетта, Овоплекс, Овранетте)	0.03 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.150 мг
Минизистон	0.03 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.125 мг
Дуолутон	0.05 мг ЕЕ	норгестрела 0.5 мг
Ло-Феминал	0.03 мг ЕЕ	норгестрела 0.3 мг
Марвелон (Орто-Цепт, Дезоген, Микродиол)	0.03 мг ЕЕ	дезогестрела 0.150 мг
Мерсилон	0.02 мг ЕЕ	дезогестрела 0.150 мг
Силест (Орто-Циклен, Анель, Вивель)	0.035 мг ЕЕ	норгестимата 0.250 мг
Минулет (Фемован, Фемоден-ЕД)	0.03 мг ЕЕ	гестодена 0.075 мг
МНОГОФАЗНЫЕ		
Двухфазные ОК		
Антеовин (Бифазил Бинордиол, Секвуларум, Секвилар, Перикурсал)	0.05 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.05/0.125 мг

Продолжение приложения

Название препарата	Доза эстрогена	Доза прогестагена
Адепал	0.03/0.04 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.15/0.2 мг
Норбиогест	0.05 мг М	норэтистерона 1.0/2.0 мг
Биновум	0.035 мг ЕЕ	норэтистерона 0.5/1.0 мг
Гинофазе (Синовулар, Синовула)	0.05 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 1.0/2.0 мг
Минифазе	0.03/0.04 мг ЕЕ	норэтистерона ацетат 1.0/2.0 мг
Физиостат (Физиогенс, Нормофазик)	0.05 мг ЕЕ	линэстренола 0.1/1.0 мг
Трехфазные ОК		
Триквилар (Тризистон, Трирегол, Логинон, Триагинон, Триогин, Трионетта, Трифазил)	0.03 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.05/0.075/0.125 мг
Тринордиол-21	0.03/0.04/ 0.03 мг ЕЕ	левоноргестрела 0.05/0.075/0.125 мг
Триновум (Орто-777)	0.035 мг ЕЕ	норэтистерона 0.5/0.75/1.0 мг
Триноринил	0.035 мг ЕЕ	норэтистерона 0.5/1.0/0.5 мг
Милване	0.03/0.04/ 0.03 мг ЕЕ	гестодена 0.05/0.07/0.1 мг
Трисилест (Трициклен, Прамино, Трианель)	0.035 мг ЕЕ	норгестимата 0.18/ 0.215/0.25 мг

Название препарата	Доза эстрогена	Доза прогестагена
--------------------	----------------	-------------------

ЧИСТЫЕ ПРОГЕСТИНЫ

Континуин (Фемулен)	—	этинодиола диацетат 0.5 мг
Микропор (Концеплан-Микро, Дианор, Микро-Новум, Микронетт, Норидэй, Нор-QD)	—	норэтистерона 0.035 мг
Экслютон (Экслютена)	—	линэстренола 0.5 мг
Микро-30 (Норгестон, Микролют, Микровал, Фоллистрел)	—	левоноргестрела 0.3 мг
Овретт (Неогест)	—	левоноргестрела 0.0375 мг
Минипил (Конлудаг, Мини-Пе)	—	норэтистерона 0.3 мг
Милигинон (Геста План)	—	норэтистерона ацетат 0.6 мг
Деновис (Пиломин)	—	квингестанола ацетат 0.3 мг

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Блюменталь П., Макинтош П. Краткое руководство по репродуктивному здоровью и контрацепции//НРІЕГО, Балтимор, 1995, 217 стр.
2. Богданова Е.А Репродуктивное здоровье подростков//План. семьи, 1993, № 3, стр. 12—14.
3. Брюхина Е.В. Беременность и роды у подростков//Вестн. акуш. гинекол., 1994, № 1, стр. 10—15.
4. Ваганов Н.Н., Гаврилова Л.В. Эпидемиологические аспекты контрацепции в России.//Материалы международн. конгресса «Бизнес и медицина», Москва, 1994, стр. 14—16.
5. Ваганов Н.Н. Материалы конференции «Право на репродуктивный выбор»//Москва, 1995.
6. Ваганов Н.Н., Каткова И.П. и др. Особенности динамики использования контрацепции в России.//Вестн. акуш. гинекол., 1995, № 3, стр. 10—17.
7. Виссер А., Ременник Л. и др. Контрацепция в России: отношения, знания и навыки врачей// План. семьи в Европе., 1994, № 1, стр. 8—13.
8. Гормональная контрацепция// МФПС, русск. изд. Хертфорд, 1990, стр. 16.
9. Гребешева И.И. Аборт глазами женщин.//III Всероссийская конференция по планированию семьи. Москва, 1995.
10. Демографический ежегодник. Москва, 1991, 140 стр.
11. Калюш А.В. Планирование семьи//Методич. рекоменд., Екатеринбург, 1993, 20 стр.
12. Краснопольский В.И., Буянова С.Н. и др. Состояние репродуктивного здоровья у девушек-подростков, проживающих в зоне воздействия малых доз радиации//Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщин, Ростов/Дон, 1994, стр. 289.
13. Кривилева С.П. Опыт работы в клиниках планирования семьи в Республике Удмуртия. Материалы конф. акуш. гинекол., Ижевск, 1996, стр. 12—14.
14. Кулаков В.И. Аборт и его осложнения//М. Медицина, 1987, 146 стр.
15. Лечебные и организационные аспекты применения контрацептивных средств//Метод. рекоменд. Ташкент, 1994, 18 стр.
16. Мануилова И.А. Гинекологическая эндокринология//М. Медгиз, 1980, 367 стр.

17. М.
ва, Моск
18. Ма
ны//М. З
19. Ма
Москва,
20. Ма
цепции//
21. Ма
тивных ср
тации «Б
лечения н
стов-Дон,
22. Ма
23. Ма
24. Ма
ции//Пл
25. Ма
План. семь
26. Ма
Вестн. аку
27. Пау
та для кон
Саратов, 19
28. Пау
соц. акуш. п
29. Пау
влагалищны
30. Паук
трацепция/
1996, стр. 8
31. Перф
нирования
№ 2, стр. 9-
32. Перф
ты по охран
ком крае//Г
33. План
Федерации:
номического
верной Каро
34. План
Москва, 1992
35. Приле
тивные сред
6*

17. Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства, Москва, Медицина, 1983, 164 стр.

18. Мануилова И.А. Планирование семьи и здоровье женщины//М. Знание, 1988.

19. Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства. Москва, 1993, стр. 9.

20. Мануилова И.А. Лечебные аспекты гормональной контрацепции//Москва, 1993, 28 стр.

21. Маркова Л.М., Перов З.В. Опыт применения контрацептивных средств с контрацептивной и лечебной целью в консультации «Брак и семья»//Современные проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщины. Ростов-Дон, 1994, стр. 232.

22. Материалы МФПС.//План. семьи, 1993, № 2, стр. 9-11.

23. Материалы МФПС.//План. семьи, 1993, № 2, стр. 11-13.

24. Материалы МФПС. Сообщение о стероидной контрацепции//План. семьи, 1993, № 2, стр. 4-7.

25. Материалы МФПС. Аборт: состояние проблемы в мире//План. семьи, 1993, № 2, стр. 11-13.

26. Машаева Л.Л. Экологические факторы и беременность//Вестн. акуш. гинекол., 1994, № 4, стр. 3-9.

27. Пауков С.В. Применение этинилэстрадиола/норгестимата для контрацепции у подростков//Материалы конференции. Саратов, 1995.

28. Пауков С.В. Рекомендуем подросткам//Вестн. Росс. Асоц. акуш. гинекол., 1996, № 1, стр. 80.

29. Пауков С.В. Применение эконазола нитрата в терапии влагалищных кандидозов.//План. семьи., 1995, № 4, стр. 15—18.

30. Пауков С.В., Калюш А.В. Репродуктивное здоровье и контрацепция//Актуальные вопросы перинатологии. Екатеринбург, 1996, стр. 82-83.

31. Перфильева Г.Н. Организационные аспекты службы планирования семьи на региональном уровне//План. семьи, 1993, № 2, стр. 9—11.

32. Перфильева Г.Н., Кагирова Г.В. и др. Организация работы по охране репродуктивного здоровья подростков в Алтайском крае//План. семьи, 1995, № 4, стр. 19—22.

33. Планирование семьи и проблема аборт в Российской Федерации: последние тенденции.//Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения. Университет Северн Каролины, 1995, Чэпел Хилл, 30 стр.

34. Планирование семьи.//Метод. рекоменд. МФПА, Эрус, Москва, 1992.

35. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Контрацептивные средства//Москва, 1991, стр. 7—9.

36. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Современные принципы контрацепции у нерожавших женщин//Вестн. акуш. гинекол., 1992, № 2, стр. 38—52.

37. Прилепская В.Н. Контрацепция и профилактика болезней, передаваемых половым путем//План. семьи, 1995, № 4, стр. 12—14.

38. Ракоци И. 101 вопрос о контрацептивных таблетках//Медицина, Будапешт, 1987, стр. 38.

39. Семенова Л.П. Иудаизм и контрацепция//Наука и религия, 1989, № 13, стр. 12—18.

40. Серов В.Н., Мануилова И.А и др. Определение потребности в контрацептивных средствах//Метод. рекоменд., М., 1983, 18 стр.

41. Серов В.Н., Пауков С.В. и др. Применение оральной гормональной контрацепции для профилактики нежеланной беременности у подростков//Вестн. Росс. Ассоц. акуш. гинекол., 1996, № 1, стр. 88—91.

42. Серов В.Н., Прилепская В.Н. и др. Гинекологическая эндокринология//Москва, 1993, 416 стр.

43. Сибурина Т.А., Егорышева И.В. и др. Распространенность и мотивация использования различных методов контрацепции в Центральном районе//Вестн. акуш. гинекол., 1995, № 3, стр. 29—36.

44. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология//Сотис, СПб., 1995, т. 2, стр. 206—207.

45. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. там же, стр. 131.

46. Томас Л. Аборт//План. семьи, 1995, № 4, стр. 2—4.

47. Топчиева О.И. Биопсия эндометрия//М. Медицина, 1989, стр. 98—114.

48. Фролова О.Г. Семья в России//План. семьи, 1994, № 1, стр. 3—5.

49. Фролова О.Г. Проблема аборта и контрацепции у женщин групп социального риска//План. семьи, 1995, № 4, стр. 25—27.

50. Фролова О.Г., Токова З.З. и др. Материнская смертность//Вестн. акуш. гинекол., 1994, № 1, стр. 3—8.

51. Фролова О.Г., Волгина В.Ф. и др. Контрацепция в послеродовом периоде//Вестн. акуш. гинекол., 1995, № 2, стр. 3—7.

52. Царегородцев А.Д. Стратегия реформы здравоохранения в новых экономических условиях//Здравоохранение, 1995, № 10, стр. 5—9.

53. Шмидт Ф. Практический опыт тридцатилетнего применения оральной контрацепции//План. семьи, 1993, № 2, стр. 1—3.

54. Baird D.T. Glaisier A. Hormonal contraception//New England J. of Med., 1993, vol. 328, № 21, pp. 1543-1547.

55. Bass
discontinuat
Literature C
56. Biss
acceptabilit
2, pp. 47-49
57. Boe
containing
58. Brin
tors in adv
rod. Biol., 1
59. Bul
Programme
60. Cont
Inc., Georg
61. Pari
tive use?//
62. Der
risks of ora
pp. 19-26.
63. Drey
ons in teen
64. Free
Int. Fam. P
65. Gre
in Russia/
66. Guo
tracception
67. Hen
of cancer i
68. Hil
the problem
1992.
69. Jick
ath and no
contracept
1995, 346:
70. Kat
ve-review
167, № 4,
71. Kal
ry precaut
72. Kel
bestirung,

55. Bassol S., Garza-Flores J. Review of ovulation return upon discontinuation of once-a-month injectible contraceptives//Curr. Med. Literature Gyn. Obstet., Royal Society of Medicine, 1994, p. 17.

56. Bisset A.M., Hamilton M.I.C. The progestagen only pills: acceptability and continuation rates//Brit. J. Fam. Plan., 1992, № 2, pp. 47-49.

57. Boen PGLH, Hicklind D.J. et al. A progestagen only pill containing desogestrel//II Congress ESC, Greece, Aethens, 1992.

58. Brinkhius M., Meijer G.A. An evaluation of prognostic factors in advanced ovarian cancer//Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1995, vol. 63, pp. 115-124.

59. Bulatao R.A., Lewin A. et al. Effective Family Planning Programmes., World Bank, Washington, DC., 1993, 103 p.

60. Contraceptive technology//Int. Edit., Gap Communications Inc., Georgia, USA., 1994, p. 265.

61. Pariani S. et al. Does choice make a difference to contraceptive use?//Stud. Fam. Plan., 1991, vol. 22, № 6, pp. 384-390.

62. Derman R. An overview of noncontraceptive benefits and risks of oral contraception//Int. J. Fertil., 1992, vol. 37 suppl., № 1, pp. 19-26.

63. Dreyfus R. Consequence of pregnancy and induced abortions in teenagers//II Congress ESC. Greece, Aethens, 1992, p. 2.

64. Freedman R., Blanc A.K. Fertility Transition. An Update//Int. Fam. Plan. Perspect., 1992, vol. 18(2), p. 44-50.

65. Grebesheva I. Abortions and problems of family planning in Russia//Plan. Parenthood in Europe., 1992, vol. 21, № 2, p. 8.

66. Guo Y. et al. Survey of newly married couples. Use of contraception in Shanghai Municipality//Shanghai, 1991.

67. Henderson B.E., Ross R.K. et al. Hormonal chemoprevention of cancer in women//Science, 1993, 259:663-638.

68. Hillard P. Oral contraceptives noncompliance: the extent of the problem//Wyeth Symposia, II Congress ESC-Greece, Aethens, 1992.

69. Jick H., Jick S.S. et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components//Lancet, 1995, 346:1589, 93.

70. Kafrissen M.E. A norgestimate containing oral contraceptive-review of clinical studies//Am. J. Obstst. Gynecol., 1992, vol. 167, № 4, pp. 1196-1208.

71. Kakouris H., Kovacs G. Pill failure and non-use of secondary precautions//Brit. J. Fam. Plan., 1992, vol. 18, № 2, pp. 41-44.

72. Keller P. Hormonale Kontrazeption//Eine Aktuell Standorbestirung, 1991, № 5, p. 21.

73. Kennel W.B. Lipids, diabetis and coronary heart disease: insights from the Framingheim Study//Am. Heart. J., 1992, № 110, pp. 1100-1107.

74. Komisova N. Family planning in Russian Federation//Plan. Parenthood in Europe, 1992, vol. 21, № 2, p. 7.

75. Lehert P., Pavlenko J. et al. Contraception in the former USSR: recent survey results of women's behaviour and attitudes//Plan. Parenthood in Europe, 1992, vol. 21, № 2, pp. 9-11.

76. Lewis M.H., Stitzer W.O. et al. Third generation oral contraceptives and risk of miocardial infarction: An international case control study//Brit. Med. J., 1996, 312:88, 90.

77. Lippman J. Long term profile of the new progestins//II Congress ESC, Greece, Aethens, 1992, p. 5.

78. Lobo R.A., Stauczyk F.Z./New knowlege in ther physiology of hormonal contraception. Am. J. Obstet. Gynecol. 170. 1499-507, 1994.

79. Loudon N. Handbook of Family Planning//Churchill Livingstone, 1991, pp. 59-61.

80. Lukombe H.C. The relevance of migraine to contraceptive use//Brit. J. Fam. Plan., 1992, vol. 18, № 1, pp. 18-19.

81. Mammen E.F. Sex steroids and cardiovascular system//Springer Verlag, 1992, pp. 65-68.

82. McGonigle K.F., Huggins G.R. Oral contraceptive and breast disease//Fertil. Steril., 1991, vol. 56, № 5, pp. 799-820.

83. Mishell D.R. Oral contraceptives: past, present and future perspectives//Int. J. Fertil., 1991, № 36 suppl., pp. 7-18.

84. Mtawali G., Curtis K.M. et al. Out look//PATH, 1994, vol. 12, № 3, pp. 2-8.

85. Out look. Combine methods of cotraception//PATH, 1992, vol. 10(1), pp. 2-7.

86. Pasquale S.A. Androgens and women's health//Women's Health Care US and European Perspectives-Wien, 1995, № 6, pp. 25-29.

87. Planned Parenthood Federation of America/Update: Thromboembolic impact of oral contraception. NY. March. 1996.

88. Prilepskaya V.N., Kulakov V.I. et al. Contraceptive efficacy, tolerance and curative effect of Marvelon//II Congress ESC., Greece, Aethens, 1992.

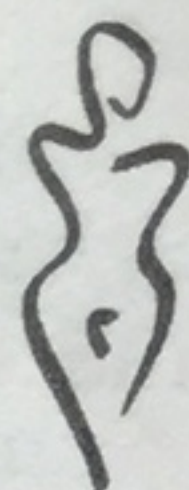
89. Robey B., Rutstein S.O. et al. The fertility decline in the developed countries//Scientific American, 1993, vol. 262, № 6, pp. 60-67.

90. Rolland R. Contraceptive evaluation of androgenicity od four low-dose combined oral contraceptives//Highlights of XIV Congress FIGO, Monreal, 1994, pp. 13-15.

91. Ronnenbaum R. The androgenicity of oral contraceptives: the young patients concern//II Congress ESC-Greece, Aethens, 1992, p. 3.

92. Rosenbaum H. Quality of an inhibition of ovarian secretion by combine oral contraceptive containing 20 mcg ethynilesrtadiol and 150 mcg desogestrel//II Congress ESC, Greece, Aethens, 1992.
93. Rosenberg M., Long S. Causes and consequences of oral contraceptives noncompliance and discontinuation//II Congress ESC Greece, Aethens, 1992.
94. Rowlins M CSM Statement. London, 1995, November, 3p.
95. Serfaty D. Medical aspects of oral contraceptives discontinuation//Wyeth-Ayerst Symposia. II Congress ESC, Greece, Aethens, 1992.
96. Speroff L. Postmarketing surveillance of a new triphasic norgestimate containing oral contraceptive//Highlights of XIV FIGO Congress, Montreal, 1993, pp. 2-10.
97. Spitzer W.O., Lewis M.A. et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case control study//Br. Med. J., 1996, 312:83-88.
98. Tayob Y. Oral contraceptives: epidemiological perspectives//II Congress ESC-Greece, Aethens, 1992, pp. 1-3.
99. Thomecroff I. Clinical aspects of oral contraceptives-efficacy and safety//Wyeth-Ayerst Symposia, II Congress ESC, Greece, Aethens, 1992.
100. Van Lierde M. A postpartum clinical trial with a new progestagen-norgestimate//Int. J. Fertil., 1992, 37 suppl., № 3, pp. 167-174.
101. Visser A., Bruyniks N. et al. Family Planning in Russia: experience and attitudes of gynecologists//Advances in contraception, 1993.
102. WHO/Task force of oral contraception. A multicenter study of coagulation and haemostatic variables during oral contraception: variation with four formulations., Br.J. Obstet. Gynaecol. 98, 117-28, 1991.
103. WHO Population Report., 1994, № 40, p. 4-6.
104. WHO Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception/Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: results of international multicenter study//Lancet. 1995, 346:1575, 82.
105. WHO Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception/Effect of different progestagens in low estrogen oral contraceptives venous thromboembolic disease/Lancet, 1995, 346: 1582-88.
106. WHO Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception/Venous thromboembolic disease and the use of low dose combined oral contraceptives: estimate of attributable risk. Consultants meeting, Geneva. Switzerland, July, 1995.
107. Winkler V.H. Haemostatic activity induced by gestodene and norgestimate containing low dose oral contraceptives//Highlights of XIV Congress FIGO. Montreal, 1994, pp. 10-16.

Мерсилон



Состав

В каждой упаковке Мерсилона находится 21 таблетка.

Каждая таблетка Мерсилона содержит:

дезогестрел (прогестаген) 0,15 мг
этинилэстрадиол (эстроген) 0,02 мг

Общие сведения

Мерсилон — это комбинированный оральный контрацептив. При приеме в рекомендованных дозах подавляет гонадотропную функцию гипофиза, вызывая ановуляцию. Контрацептивный эффект усиливается за счет воздействия на цервикальную слизь (бесплодие, вызванное цервикальным фактором). Препарат вызывает регулярные менструалоподобные реакции, имитирующие нормальные менструальные кровотечения. Количество побочных эффектов при применении препарата, равно как и нежелательных метаболических эффектов, невелико вследствие антиандрогенной активности прогестагенного компонента.

Показания

Оральная контрацепция.

Дозировка

Впервые начинать прием препарата следует с первого дня менструации. Препарат принимают по одной таблетке в одно и то же время в течение 21 дня, затем следует 7-дневный перерыв, во время которого препарат не принимается, и должно начаться менструалоподобное кровотечение. По истечении 7-дневного перерыва в приеме таблеток следует начинать прием следующей упаковки Мерсилона.

Побочные эффекты

Перечень побочных эффектов, ино-

гда возникающих при использовании Мерсилона, типичен для всех комбинированных оральных контрацептивов. Однако они развиваются редко, исчезают без лечения через 1-2 цикла и значительно менее выражены, чем при приеме других препаратов этой группы.

Противопоказания

Беременность, кардио- или цереброваскулярные нарушения или их последствия, выраженная гипертензия, нарушения функции печени, вагинальное кровотечение неясной этиологии, гиперплазия эндометрия, порфирия, гиперлипотеинемия, появление в период беременности или на фоне приема стероидов сильного зуда или герпеса беременных.

Особые указания

Курящие женщины после 35 лет не должны использовать комбинированные оральные контрацептивы. Эстрогенсодержащие препараты могут на время увеличить опасность возникновения тромбоза у пациенток, подвергшихся оперативному вмешательству или длительной иммобилизации.

У пациенток, принимающих оральные контрацептивы и имеющих опухолевидные образования в брюшной полости и/или острые боли в животе, следует исключить гепатоцеллюлярные аденомы, редко встречающиеся у женщин.

Женщины, у которых наблюдается хлоазма (при применении эстроген- или прогестагенсодержащих препаратов) должны избегать пребывания на солнце.

При появлении симптомов депрессии может помочь прием витамина B6.

При длительном приеме рекоменду-

ются период
молоты 2-3
Необходим
блюдение з
щими забол
достаточно
почек, гипе
рень (или н
в анамнезе
ных клеток
некологичес
Надежность
шаться при
ток, в случае
чение 4 часо
при одновре
некоторых п

Взаимодействие

препаратам

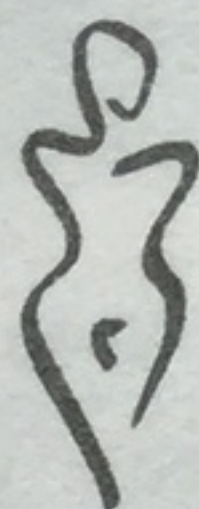
Надежность
рата может
временном
рожных сред
биотиков (на
рифампицин
ля и некоторы
В некоторых
бетом следуе
на или други
препаратов.

Формы выпуска

Препарат выпу
1 и 3 блистеро

Адрес пред
125445, Моск
Коммерческ
тел.: (095)960

Мерсилон



ются периодические медицинские осмотры 2-3 раза в год.

Необходимо вести постоянное наблюдение за пациентами со следующими заболеваниями: сердечная недостаточность, нарушение функции почек, гипертензия, эпилепсия, мигрень (или наличие этих заболеваний в анамнезе), гемоглобинопатия тучных клеток и эстроген-зависимые гинекологические заболевания.

Надежность препарата может уменьшаться при пропуске приема таблеток, в случае диареи или рвоты в течение 4 часов после приема, а также при одновременном использовании некоторых препаратов (см. выше).

Взаимодействие с другими препаратами

Надежность (эффективность) препарата может уменьшаться при одновременном приеме противосудорожных средств, барбитуратов, антибиотиков (например, тетрациклина, рифампицина), активированного угля и некоторых слабительных.

В некоторых случаях у больных диабетом следует увеличить дозу инсулина или других антидиабетических препаратов.

Формы выпуска

Препарат выпускается в упаковках по 1 и 3 блистеров.

ПЕРВЫЙ МИКРОДОЗИРОВАННЫЙ ОРАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ

**ТОЛЬКО
20 мкг ЭЭ**

**ОТЛИЧНАЯ
НАДЕЖНОСТЬ¹**

**ХОРОШИЙ
КОНТРОЛЬ ЦИКЛА²**

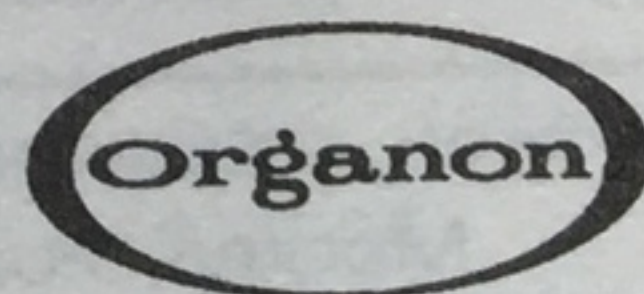
**НЕ ВЛИЯЕТ
НА МАССУ ТЕЛА²**

**ПОДХОДИТ
БОЛЬШИНСТВУ
ЖЕНЩИН**

1. Fotherby K. Clinical experience and pharmacological effects of an oral contraceptive containing 20 mkg oestrogen. Contraception 1992; 46: 477-88
2. Lammers P. and Op ten Berg M. Phase 3 clinical trial with a new oral contraceptive containing 150 mkg desogestrel and 20 mkg ethinylestradiol. Acta Obstet Gynecol Scand 1991; 70: 497-500.

Адрес представительства фирмы «Органон»:

125445, Москва, ул. Смольная 24Д,
Коммерческая Башня Меридиан,
тел.: (095)960 2897, факс: 960 2896



ЭКСЛЮТОН таблетки для перорального применения

СОСТАВ

Каждая упаковка ЭКСЛЮТОНА содержит 28 таблеток. Каждая таблетка содержит: 0,5 мг линестренола (прогестаген)

ХАРАКТЕРИСТИКИ

ЭКСЛЮТОН - низкодозированный контрацептивный препарат, содержащий в качестве активной субстанции только прогестагеновый компонент линестренол. Препарат принимается в непрерывном режиме, включая дни менструации. Контрацептивный эффект ЭКСЛЮТОНА основан преимущественно на воздействии на цервикальную слизь (повышение вязкости и снижение проницаемости цервикальной слизи); одновременные изменения в эндометрии препятствуют имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Дополнительно к этому у 70% женщин, принимающих ЭКСЛЮТОН, наблюдается подавление овуляции и формирование желтого тела, о чем можно судить по отсутствию преовуляторного пика ЛГ и последующего повышения уровня прогестерона. Благодаря этому риск наступления экстракорпоральной беременности крайне незначителен. Для препарата, содержащего только прогестагеновый компонент, ЭКСЛЮТОН обладает высокой эффективностью (индекс Перля при условии правильного приема препарата составляет 0,9). Более, чем при приеме комбинированных оральных контрацептивов, регулярность в приеме ЭКСЛЮТОНА является наиважнейшим условием обеспечения оптимальной контрацептивной эффективности препарата. После начального периода адаптации, в который, как и ожидалось, чаще, чем при приеме комбинированных оральных контрацептивов, возникают нерегулярные кровяные выделения, ЭКСЛЮТОН обеспечивает хороший контроль цикла.

ПОКАЗАНИЯ

Оральная контрацепция.

ДОЗИРОВКА И НАЗНАЧЕНИЕ

Первая таблетка из первой упаковки принимается в первый день менструального цикла. Это также относится к случаю перехода с приема одного контрацептивного препарата на другой. Препарат принимается ежедневно в одно и то же время по одной таблетке в день в течение 28 дней без перерыва. Если интервал в приеме таблеток составил более 27

часов, контрацептивная эффективность препарата может быть значительно снижена. Прием препарата из последующих упаковок должен начинаться немедленно после окончания предыдущей упаковки, без перерыва в приеме. После родов препарат может быть назначен в первый день наступления спонтанной менструации. Если необходимо более раннее начало приема препарата, т.е. после родов, но еще до наступления первой менструации, то в течение первых 14 дней приема необходимо соблюдение дополнительных мер предосторожности. После самопроизвольного или искусственного абортов начать прием препарата нужно немедленно. В этом случае соблюдение дополнительных мер предосторожности не требуется. Примечание: дополнительная информация по приему препарата, по переходу с другого орального контрацептива на ЭКСЛЮТОН, пропущенным таблеткам и др. представлена на листке-вкладыше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Беременность.
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, если функциональные показатели печени не вернулись к норме.
- Холестатическая желтуха; желтуха во время беременности или желтуха, вызванная приемом стероидных средств; синдромы Ротора и Дубина-Джонсона.
- Вагинальное кровотечение неясной этиологии.
- Наличие в анамнезе трубной беременности или высокий риск развития этого состояния.
- Сильный зуд или герпес беременных, возникшие во время беременности или при приеме стероидных препаратов.

ПРИЕМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Прием препарата в период беременности противопоказан. ЭКСЛЮТОН не оказывает побочного влияния на лактацию, а экскреция линестренола в материнское молоко незначительна.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

В ряде отчетов указана более высокая вероятность возникновения трубной беременности при приеме оральных контрацептивов, содержащих только гестаген ("мини-пилли"). В слу-

Органон, ул. Смольная, д. 24 Д «Коммерческая башня Меридиан», 127445, Москва, Россия. Тел.: (095) 960 2897 Факс: (095) 960 2896

ЭКСЛЮТОН таблетки для перорального применения

чае наступления беременности на фоне приема ЭКСЛЮТОНА врач в первую очередь должен исключить наличие внематочной беременности. Прием препарата должен быть прекращен, если отмечено нарушение функции печени по результатам функциональных проб. Иногда при приеме прогестагенов наблюдается возникновение хлоазмы, особенно у женщин, у которых была отмечена хлоазма во время беременности. Женщины, предрасположенные к возникновению хлоазмы, должны по возможности избегать пребывания на солнце при приеме препарата. Прием стероидов может оказывать влияние на результаты ряда лабораторных тестов. При длительном приеме прогестагеновых препаратов целесообразно периодическое прохождение медицинского обследования. Пациенты со следующими нарушениями должны находиться под наблюдением:

- тромбоэмболические нарушения, так как при приеме комбинированных оральных контрацептивов отмечено незначительное повышение риска возникновения ряда сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых нарушений;
- скрытая или явная сердечная недостаточность;
- нарушение функции почек, гипертензия, эпилепсия или мигрень в настоящее время или в анамнезе, поскольку они могут появиться вновь или их течение может усугубиться.

СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Если прием препарата осуществляется в строгом соответствии с указаниями, наступление беременности маловероятно. Однако в ряде случаев может наблюдаться снижение контрацептивной эффективности препарата, а именно:

- при нарушении правил приема препарата, то есть когда пропущен прием одной или нескольких таблеток;
- при появлении расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся диареей и/или рвотой, возникших в течение первых 4 часов после приема таблетки;
- при одновременном приеме других препаратов. (см. раздел "Взаимодействие с другими препаратами") На фоне приема препаратов, содержащих только прогестагеновый компонент, иногда может быть отмечено отсутствие менструального кровотечения. Однако если

ни один из вышеуказанных пунктов не имел места, наступление беременности маловероятно, и прием орального контрацептива может быть продолжен. Если же один из вышеперечисленных пунктов имел место, прием таблеток следует прекратить и исключить беременность прежде, чем будет продолжен прием оральных контрацептивов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нерегулярные кровянистые выделения и снижение эффективности препарата могут наблюдаться при одновременном приеме ЭКСЛЮТОНА и противосудорожных средств, барбитуратов, рифампицина, активированного угля и ряда слабительных средств. Оральные контрацептивы могут снизить толерантность к глюкозе и увеличить потребность в инсулине или других противодиабетических средствах у больных диабетом.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

При приеме прогестагеновых препаратов наблюдались следующие побочные реакции:

- Со стороны мочеполовой системы: межменструальные кровянистые выделения, аменорея после отмены препарата, изменение цервикальной секреции, возникновение ряда вагинальных инфекций, например кандидоза;
- Со стороны молочных желез: нагрубание;
- Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, холелитиаз, холестатическая желтуха;
- Со стороны кожи: хлоазма, сыпь;
- Со стороны центральной нервной системы: головная боль, мигрень, изменения настроения;
- Прочие: задержка жидкости в организме, снижение толерантности к глюкозе, изменение массы тела.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Токсичность линестренола очень низка. Поэтому при приеме ЭКСЛЮТОНА симптомы отравления не будут выражены, даже если маленькие дети примут одновременно несколько таблеток. Симптомы, которые могут при этом появиться, - тошнота и рвота. Проведение специфической терапии при этом не требуется. При необходимости показана поддерживающая терапия.

Органон, ул. Смольная, д. 24 Д «Коммерческая башня Меридиан», 127445,
Москва, Россия. Тел.: (095) 960 2897 Факс: (095) 960 2896

ЭКСЛЮТОН

линестренол 0,5 мг

- не только для женщин, кормящих грудью
- наиболее надежный
оральный контрацептив,
содержащий только прогестаген
- отличная приемлемость, особенно
при длительном приеме (больше 3-х месяцев)
- очень удобен для кормящих грудью мам
и безопасен для их малышей

Специальный режим приема

- нет семидневных перерывов
- одна таблетка в одно и то же время
каждый день

М

ОБЩИЕ С
Марвелон
ный конт
дованных
функцию
Контрацеп
воздействи
дие, вызв
Препарат
лоподобн
мальные м
личество г
нии препа
метаболич
ствие анти
тагенного
ПОКАЗАН
Оральная
СОСТАВ
Каждая таб
дезогестре
ДОЗИРОВ
Впервые не
ет с перво
принимаю
же время
7-дневный
парат не г
менструал
течении 7-д
леток след
упаковки М
ПОБОЧНЫ
Перечень
никающих
типичен дл
ных контро
ются редко
2 цикла и з
при приеме
ПРОТИВО
Беременно
ные наруш
ная гиперт
ни, вагинал
логии, гипер
перлипопро
ременности
сильного зу

Марвелон

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Марвелон — это комбинированный ораль- ный контрацептив. При приеме в рекомен- дованных дозах подавляет гонадотропную функцию гипофиза, вызывая ановуляцию. Контрацептивный эффект усиливается за счет воздействия на цервикальную слизь (беспло- дие, вызванное цервикальным фактором). Препарат вызывает регулярные менструа- лоподобные реакции, имитирующие нор- мальные менструальные кровотечения. Ко- личество побочных эффектов при примене- нии препарата, равно как и нежелательных метаболических эффектов, невелико вслед- ствие антиандрогенной активности прогес- тагенного компонента.

ПОКАЗАНИЯ

Оральная контрацепция.

СОСТАВ

Каждая таблетка Марвелона содержит 0,15 мг дезогестрела и 0,03 мг этинилэстрадиола.

ДОЗИРОВКА

Впервые начинать прием препарата следу- ет с первого дня менструации. Препарат принимают по одной таблетке в одно и то же время в течение 21 дня, затем следует 7-дневный перерыв, во время которого пре- парат не принимается, и должно начаться менструалоподобное кровотечение. По ис- течении 7-дневного перерыва в приеме таб- леток следует начинать прием следующей упаковки Марвелона.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Перечень побочных эффектов, иногда воз- никающих при использовании Марвелона, типичен для всех комбинированных ораль- ных контрацептивов. Однако, они развива- ются редко, исчезают без лечения через 1— 2 цикла и значительно менее выражены, чем при приеме других препаратов этой группы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, кардио- или цереброваскуляр- ные нарушения или их последствия, выражен- ная гипертензия, нарушения функции пече- ни, вагинальное кровотечение неясной этио- логии, гиперплазия эндометрия, порфирия, ги- перлипотеинемия, появление в период бе- ременности или на фоне приема стероидов сильного зуда или герпеса беременных.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ- МИ ПРЕПАРАТАМИ

Надежность (эффективность) препарата может уменьшаться при одновременном приеме противосудорожных средств,

барбитуратов, антибиотиков (например, тет- рациклина, рифампицина), активированно- го угля и некоторых слабительных.

В некоторых случаях у больных диабетом сле- дует увеличить дозу инсулина или других ан- тидиабетических препаратов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Курящие женщины после 35 лет не должны использовать комбинированные оральные контрацептивы.

Эстрогенсодержащие препараты могут на время увеличить опасность возникновения тромбоза у пациенток, подвергшихся опе- ративному вмешательству или длительной им- мобилизации.

У пациенток, принимающих оральные кон- трацептивы и имеющих опухолевидные об- разования в брюшной полости и/или ост- рые боли в животе, следует исключить гепа- тоцеллюлярные аденомы, редко встречаю- щиеся у женщин.

Женщины, у которых наблюдается хлоазма (при применении эстроген- или прогестаген- содержащих препаратов) должны избегать пребывания на солнце.

При появлении симптомов депрессии может помочь прием витамина B6.

При длительном приеме рекомендуются пе- риодические медицинские осмотры 2—3 раза в год.

Необходимо вести постоянное наблюдение за пациентками со следующими заболева- ниями: сердечная недостаточность, наруше- ние функции почек, гипертензия, эпилепсия, мигрень (или наличие этих заболеваний в анамнезе), гемоглобинопатия тучных клеток и эстроген-зависимые гинекологические за- болевания.

Надежность препарата может уменьшаться при пропуске приема таблеток, в случае ди- ареи или рвоты в течение 4 часов после приема, а также при одновременном исполь- зовании некоторых препаратов (см. выше).

ФОРМЫ ВЫПУСКА

Препарат выпускается в упаковках по 1 и 3 блистера. В каждом блистере содержится 21 таблетка препарата (на 1 цикл).

Россия:

125445 Москва, ул. Смольная, 24д

(Коммерческая Башня Меридиан).

Тел.: (095) 960-28-97. Факс: (095) 960-28-96.

Издательская и книготорговая фирма "Триада-Х"
предлагает следующие издания
наложенным платежом.

Цены указаны с учётом почтовых расходов

Название издания	Цена	Кол-во
1. Кулаков В.И. Серов В.Н. "Акушерские кровотечения" 120с.	14 рублей	
2. Козинец Г.И. "Интерпретация анализов крови и мочи и их клиническое значение"	6 рублей	
3. Хэгглин Р. "Дифференциальная диагностика внутренних болезней" Описаны методы клинической, инструментальной и лабораторной диагностики. Книга представляет интерес для терапевтов и врачей других клинических специальностей 790 с., тв. пер.	75 рублей	
4. Хертл М. "Дифференциальная диагностика в педиатрии" Описаны заболевания различных органов и систем в объеме необходимом педиатру. Два тома по 470 с.	60 рублей	
5. Гринберг А.А. "Диагностика трудных случаев острого аппендицита" Цвет. печать, твердый переплёт. Классические методы исследования, а также эндоскопическая, УЗИ диагностика. 200с., тв. пер.	30 рублей	

Название
6. Лопаткин В.И. "Рук-во по
резекции
Цвет. печат
Полный хо
с цветными
и описание
Книга издаё
7. Серов В.И. "Гормональн
гормональн
Аспекты при
их надёжност
и побочные э
8. Бурдули Г.И. "Репродуктив
в акушерстве
Проблемы в хо
материнская с
пути их снижен
9. Краснопол
"Кесарево сече
Эволюция абдо
родоразрешения
и анестезиологи
операций. 285с.
10. Козинец Г.И. "Атлас клеток кр
мозга". Полный ц
костного мозга пер
для повышения ке
практикующих вра
студентов и аспиран
Цветная печать

Название издания	Цена	Кол-во
6. Лопаткин И.А., Мартов И.Г. "Рук-во по трансуретральной резекции аденомы простаты" Цвет. печать Полный ход всей операции с цветными иллюстрациями и описанием инструментов. Книга издаётся впервые. 150с.	38 рублей	
7. Серов В.Н. "Оральная гормональная контрацепция" Аспекты применения контрацептивов, их надёжность, безопасность и побочные эффекты. 200с.	25 рублей	
8. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. "Репродуктивные потери в акушерстве". Проблемы в ходе родоразрешения, материнская смертность, гибель плода, пути их снижения. 200с.	20 рублей	
9. Краснопольский В.И. "Кесарево сечение". Эволюция абдоминального родоразрешения, хирургическое и анестезиологическое обеспечение операций. 285с.	28 рублей	
10. Козинец Г.И. "Атлас клеток крови и костного мозга". Полный цветной атлас клеток костного мозга периферической крови. Для повышения квалификации практикующих врачей, врачей-лаборантов, студентов и аспирантов. В книге 200 с., цветная печать	40 рублей	

Название издания	Цена	Кол-во
19. Студеникин Н.Я. "Справочник педиатра" Справочник подготовлен специалистами НИИ педиатрии РАМН, содержит описание всех детских болезней, методы их диагностики и лечения.	47 рублей	
20. Шехтман Н.М. Бурдули Г.М. "Болезни органов пищеварения и крови у беременных" Заболевания пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, кишечника, болезни крови у беременных, 300с.	22 рубля	
21. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л. "Клиническая морфология и диагностика заболеваний желудка и кишечника" В книге изложены клинические и морфологические критерии диагностики заболеваний желудка и кишечника, 480с.	40 рублей	
КОМУ		
ИНДЕКС		АДРЕС
ТЕЛ.		ДАТА
ПОДПИСЬ		

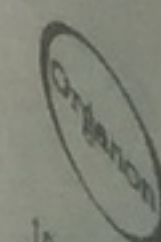
Заполненный бланк отправлять по адресу:

**117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 49, Государственная
центральная научная медицинская библиотека, МБА, к.333**

Заказ книг по предоплате, со скидкой 10%,
звонить по тел.(095) 333-7027

ЭТАЛО

- 15 лет к...
- Более 120
- 800 000 0



123445 Москва, ул. См...
(Коммерческая Башня)
Тел.: (095) 980-2897

Марвелон

дезогестрел 0,15 мг + этинилэстрадиол 0,03 мг

ЭТАЛОН ОРАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

- 15 лет клинического применения
- Более 120 стран мира
- 800 000 000 циклов

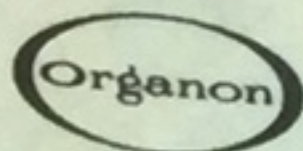


БИБЛИОТЕКА №3-1



0 980003 393500

НАДЕЖНОСТЬ



125445 Москва, ул. Смольная, 24д
(Коммерческая Башня Меридиан).
Тел.: (095) 960-2897. Факс: (095) 960-2896.

су:
- 49, Государственный
Библиотека, МБА, К.30
скидкой 10%,
227

СТАНДАРТ

НОВОГО ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ

МАЛЕНЬКИЙ

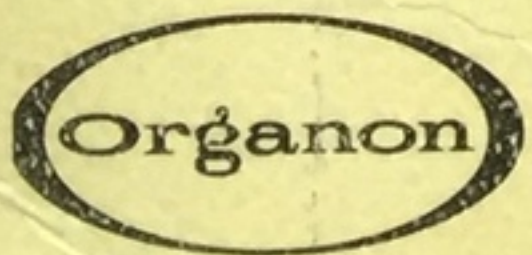
ВСЕГО
20
МКГ

СЕКРЕТ

МИКРОДОЗИРОВАННЫЙ
ОРАЛЬНЫЙ
КОНТРАЦЕПТИВ

Мерсилон

20 МКГ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА
150МКГ ДЕЗОГЕСТРЕЛА







THE WALKING DEAD
NEW EPISODE TONIGHT 9/8c

amc











**ВСЕГДА
не верьте
тому что
кажется,
верьте
ТОЛЬКО
доказательствам.**



Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.